Über die Synthese von Sedumalkaloiden

DISSERTATION

zur Erlangung des

DOKTORGRADES

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von

JÜRGEN KNOKE
aus Gummersbach

Referent: Dr. B. Franck

Korreferent: Prof. Dr. H. Brockmann

D 7

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1960

Über die Synthese von Sedumalkaloiden

DISSERTATION

zur Erlangung des

DOKTORGRADES

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von

JÜRGEN KNOKE

aus Gummersbach

Referent: Dr. B. Franck

Korreferent: Prof. Dr. H. Brockmann

D 7

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1960

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Herrn Privat-Dozent Dr. B. Franck danke ich für stete Förderung und das große Interesse, das er meiner Arbeit entgegenbrachte.

Theoretischer Teil

		Seite
I.	Einleitung und Problemstellung	1
II.	Biogenese von Sedumalkaloiden	2
III.	Darstellung von Piperidinalkaloiden mit einer Seitenkette	6
	1. Das Verhalten des α-Tripiperideins	6
	2. Kondensationen mit α-Tripiperidein	8
	3. Weitere Verfahren zur Synthese monosubstituierter Sedumbasen	13
IV.	Zur Papierchromatographie der Sedumalkaloide mit einer Seitenkette	15
V.	Darstellung von Piperidin-Alkaloiden mit zwei Seitenketten	17
	1. Allgemeine Betrachtungen	17
	2. Aktivierung durch partielle Dehydrierung des Piperidinkerns	20
	3. Partielle Hydrierung von Pyridinbasen	24
	4. Oxydation zum α-substituierten Pyridon	28
	5. Aminierung nach Tschitschibabin	31
	6. Aktivierung durch Li-organische Synthese	34
VI.	Diskussion der Versuchsergebnisse	39
	Zusammenfassung	43
	Beschreibung der Versuche	46
	Polarographische Analyse des α-Tripiperideins	46
	Darstellung des Isopelletierins (IV)	46
	Darstellung des 8-Äthyl-norlobelons (VII)	47
	Darstellung des 8-Phenyl-norlobelons (VIII)	47
	Darstellung von Isopelletierin bei pH 11	48
	Versuchsreihe zur pH-Abhängigkeit der Isopelletierin-Darstellung	48
	Darstellung des Isopelletierins bei verschiedenen Temperaturen	48
	Kondensation von α-Tripiperidein mit Benzoylessigsäure in methanolischer Lösung	49
	Darstellung von 2-(2-Hydroxy-butyl)-pyridin (XXXI)	50
	Darstellung von 8-Äthyl-norlobelol (XI)	51
	Oxydation des 8-Äthyl-norlobelols (XI) zum 8-Äthyl-norlobelon (VII)	51
	Dehydrierung von N-Methylsedridin (IIIa) mit Quecksilber-II-acetat	51

Seite

Quecksilber-II-acetat-Dehydrierung des Sedridins 52

Darstellung von N-Methylisopelletierin (IX) aus Pyridin 53

Versuch der N-Methylierung und der partiellen Hydrierung des Pyridyl-propanol-2 (X) 54

Versuch der Methylierung und partiellen Hydrierung des 2-(2-Hydroxy-2-phenyl- äthyl)-pyridins (XIX) 55

Versuch über die Beständigkeit der Methosulfate des Pyridyl-propanols-2(X) und des 2-(2-Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridins (XIX) 56

N-Methylisopelletierin (IX) aus N-Methylpyridon-2(XX) 57

Oxydation des Pyridyl-propanol-2-tosylates (XXII) mit $K_3(Fe(CN)_6)$ 57

Darstellung des Pyridyl-propanons-2 (Xa) 58

Darstellung des O-Benzyl-pyridyl-propanols-2 (XXIII) 59

1-Äthyl-6-Amino-pyridin (XXVI) nach Tschitschibabin 60

2-Äthyl-6-hydroxy-pyridin (XXVII) aus 2-Äthyl-amino-pyridin (XXVI) 60

Versuch der Aminierung des Pyridyl-propanols-2 (X) 61

Versuch der Darstellung des 6-Hydroxy-2-(propan-ol-2)pyridins 62

Chromatographische Untersuchung des aminierten Rohbasengemisches 62

6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridin (XXVIII) aus 2,6 Dimethyl-pyridin 63

Darstellung des 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridin-tosylates (XXIX) 64

Darstellung des 1,6 Dimethyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl)-äthyl-piperidins (XIII) 65

Versuch der O-Benzylierung des 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridin 65

Umsetzung des 6-Methyl-2-(2 Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridins mit Lithiumphenyl und Acetaldehyd 65

Einleitung und Problemstellung

Die zur Pflanzenfamilie der Crassulaceae gehörenden Sedumarten, welche wegen ihrer darmanregenden und blutdrucksenkenden Wirkung medizinische Bedeutung haben[1], sind erst relativ spät auf ihren Alkaloidgehalt hin untersucht worden. 1945 und 1951 konnte L. Marion aus Sedum acre Nicotin (I)[2,4] und Sedamin (II)[2,3] isolieren. Wenig später fanden sowohl C. Schöpf und Unger[4] als auch H.C. Beyerman und seine Mitarbeiter[5,6] ein weiteres Alkaloid, das Sedridin (III). Ebenfalls in Sedum acre entdeckten 1957 C. Schöpf, und R. Unger[7] das schon bekannte Alkaloid Isopelletierin (IV) und L. Marion[8] isolierte aus Sedum sarmentosum N-Methyl-isopelletierin (IX) sowie ein weiteres Alkaloid, vermutlich N-Methyldihydro-isopelletierin.

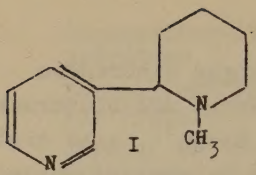
Mit Ausnahme des Nicotins handelt es sich bei allen Verbindungen um Piperidinbasen mit einer Seitenkette an dem zum Stickstoff nachbarständigen Kohlenstoffatom, die alle strukturähnlich sind und sicherlich nach demselben biogenetischen Prinzip aufgebaut werden. Auch das zuerst von C. Schöpf und R. Unger[7] aus Sedum acre isolierte und wenig später von B. Franck[9] aufgeklärte Sedinin (V) ist eine ähnlich gebaute Piperidinbase, die allerdings an beiden α-C-Atomen eine Seitenkette trägt. Das Gleiche gilt für das Sedinon, dessen Struktur noch nicht restlos aufgeklärt ist[9].

Es zeigt sich, daß diese Alkaloide mit den von H. Wieland[10] schon 1940 aus Lobelia inflata isolierten Piperidinbasen strukturverwandt sind. Der Unterschied zwischen den beiden Pflanzen besteht darin, daß in Sedum acre die Piperidinalkaloide mit einer Seitenkette, in Lobelia inflata hingegen die Basen mit zwei Seitenketten überwiegen.

Thema der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung biogenetischdenkbarer Piperidinbasen mit einer Seitenkette. Es sollen hierbei Syntheseverfahren unter zellmöglichen Bedingungen untersucht und diese mit anderen Synthesewegen verglichen werden. Die synthetisierten Basen sollen papierchromatographisch mit einem Rohbasen-Extrakt aus Sedum acre[8] verglichen werden, in dem neben den kristallinen Alkaloiden in geringer Menge noch Zonen

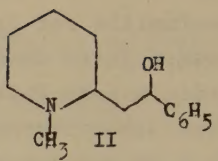
---

+) In dieser Arbeit werden die wichtigsten auftretenden Verbindungen durchlaufend römisch beziffert. Eine Reihe von ihnen wird durch Strukturformeln erläutert, die in gleicher Weise mit römischen Ziffern bezeichnet sind.



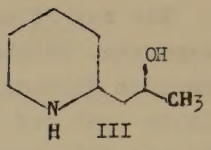
I

Nicotin



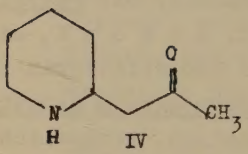
II

Sedamin



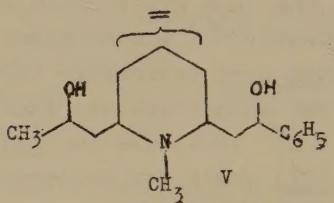
III

Sedridin



IV

Isopelletierin



V

Sedinin

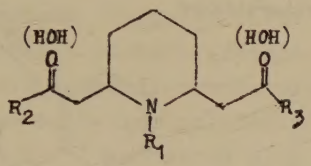
sekundärer Basen auftraten, die nicht isoliert werden konnten. Fernerhin wird versucht werden, Piperidin- oder Pyridinbasen mit einer α-ständigen Seitenkette für die Einführung einer zweiten Seitenkette am α'-C-Atom zu aktivieren, um so sythetisch zu unsymmetrisch disubstituierten Piperidinalkaloiden zu gelangen. Für diese Aktivierung werden solche Verfahren gewählt werden, die beim unsubstituierten Piperidin oder Pyridin die Einführung einer Seitenkette ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit werden zunächst diese Untersuchungen beschrieben und anschließend aus den Ergebnissen Rückschlüsse in präparativer Hinsicht und auch für die Biogenese gezogen. Zur Einführung werden die bisher bekannten Vorstellungen über die Biogenese der Sedumalkaloide sowie der mit ihnen verwandten Lobelia-Alkaloide sowie die Möglichkeiten diskutiert, die sich aus diesen biogenetischen Überlegungen für Synthesen ergeben.

II. Biogenese von Sedumalkaloiden.

Sedum- und Lobeliaalkaloide haben als Grundgerüst den Piperidinkern gemeinsam. Hinsichtlich der Substituenten kann man sie in zwei Gruppen einteilen, die monosubstituierten Basen

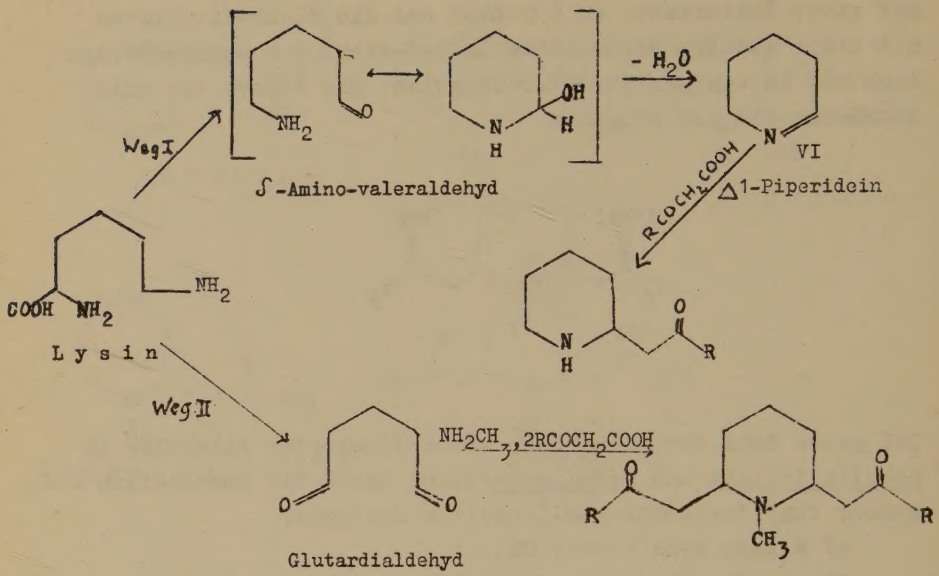
mit einer Seitenkette am C-2-Atom und die disubstituierten mit einer zweiten Seitenkette am C-6-Atom. Sie unterscheiden sich nur in wenigen Strukturelementen. Die Formel für alle Alkaloide ist die folgende



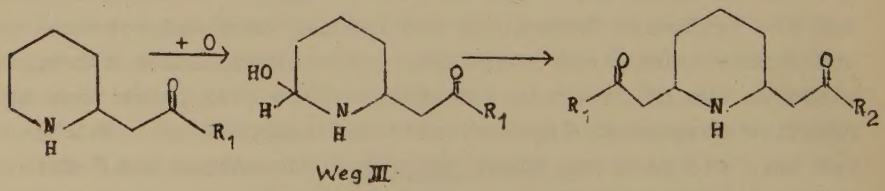
Die große Zahl der gefundenen disubstituierten Alkaloide in Lobelia inflata und Sedum acre kommt durch die Kombination folgender fünf Variationsmöglichkeiten zustande:

a) R_1 kann sein H oder CH_3,
b) die funktionellen Gruppen können Hydroxyl- oder Ketogruppen sein,
c) die endständigen Reste R_2 und R_3 können eine Methyl-, Äthyl- oder Phenylgruppe sein,
d) in 3 - 4 Stellungen kann eine Doppelbindung stehen,
e) eine Seitenkette kann fehlen.

Es lag nun nahe, gemeinsame biogenetische Vorstufen anzunehmen. Durch die Arbeiten von R o b i n s o n und Mitarb.[11] und von C. S c h ö p f und Mitarb.[12] konnte bewiesen werden, daß die teilweise Umwandlung des Lysins zum δ-Aminovaleraldehyd und seiner tautomeren Pseudobase 2-Hydroxypiperidin führt, das wiederum zum Δ1-Piperidein dehydratisiert. Wir haben hier eine reaktive Komponente ("Lysineinheit mit einem aktiven Ende") vor uns, die nach Art einer Mannich-Kondensation mit β-Ketosäuren zu monosubstituierten Sedumalkaloiden führt. Eine "Lysineinheit mit zwei aktiven Enden", der Glutardialdehyd, führt wiederum durch Mannich-Kondensation mit Methylamin und β-Ketosäuren zu disubstituierten Verbindungen[12].



Es besteht grundsätzlich auch die Möglichkeit, daß die Pflanze zunächst die monosubstituierten Alkaloide nach Syntheseweg 1 aufbaut, dann diese auf bisher noch unbekannte Art durch Oxydation oder Dehydrierung am C_6-Atom aktiviert und sie dann mit einer weiteren β-Ketosäure umsetzt:



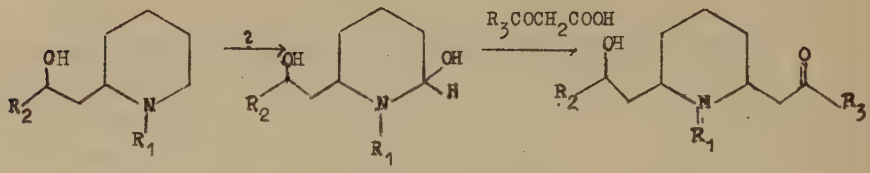
Für diesen Weg 3 spricht zwar die Tatsache, daß er sehr gut das gleichzeitige Auftreten monosubstituierter, sowie symmetrisch und unsymmetrisch disubstituierter Piperidinalkaloide erklärt, doch liegen noch keine experimentellen Beweise dafür vor.

Demgegenüber ist die Möglichkeit der Biogenesewege I und 2 durch eine Reihe von Versuchen erwiesen. C. S c h ö p f konnte nämlich, auf den Arbeiten von R o b i n s o n aufbauend, mit Δ1-Piperidein und Acetessigsäure bei Zimmertemperatur in sehr verdünnter Lösung bei pH-Werten von 4-5, also unter zellmöglichen Bedingungen, Isopelletierin in vitro darstellen [13]. Schon vorher hatte er aus Glutardialdehyd, Methylamin und Benzoylessigsäure bzw. Acetondicarbonsäure das 8,10-Diphenyllobelidion und das 8,10-Dimethyllobelidion synthetisiert (Gl.2). B. F r a n c k [14] hat durch eine Mischkondensation von Glutardialdehyd und Methylamin mit Acetessigsäure und Benzoylessigsäure auch das unsymmetrische 8-Methyl-10-Phenyl-lobelidion dargestellt. Die Bildung sowohl des δ-Aminovaleraldehyd und seiner intramolekularen Schiff'schen Base Δ1-Piperidein als auch des Glutardialdehyd aus Lysin sind als Teilschritte des Aminosäureabbaus bekannt. Somit kann die Pflanze also sämtliche Sedumalkaloide aus Lysin synthetisieren, denn auch die β-Ketosäuren Acetessigsäure, Propionylessigsäure und Benzoylessigsäure (aus Phenylalanin durch reduktive Desaminierung und β-Oxydation) sind zelleigene Substanzen. (Die Reduktion der Carbonylgruppe zur Hydroxygruppe ist ebenso wie Methylierung und Entmethylierung zellmöglich).

Gleichzeitig eröffnen die beschriebenen Synthesen unter physiologischen Bedingungen eine gute Möglichkeit zur präparativen Darstellung der monosubstituierten und der symmetrisch disubstituierten Sedum- und Lobeliaalkaloide, da sie unter besonders milden Bedingungen und mit zum Teil guten Ausbeuten verlaufen.

Die beschriebenen Synthesewege sind aber für die Darstellung unsymmetrisch disubstituierter Alkaloide unbefriedigend, da bei der Mischkondensation mit zwei verschiedenen β-Ketosäuren neben dem unsymmetrisch substituierten Alkaloid die beiden symmetrischen entstehen, deren Abtrennung langwierig und verlustreich ist [14]. Auch die partielle Reduktion einer Ketogruppe der Diketeverbindung zu einer Hydroxylgruppe unter Erhalt der zweiten Ketogruppe stößt auf Schwierigkeiten. Die Möglichkeit einer"gezielten" Synthese unsymmetrisch disubstituierter Sedum-Alkaloide ist gegeben, wenn es gelingt, bereits

α -monosubstituierte Piperidinverbindungen in der α'-Stellung durch Oxydation oder Dehydrierung zu aktivieren und mit einer zweiten β-Ketosäure zu kondensieren. Es leuchtet ein, daß man auf diese Weise auch Basen mit verschiedenen funktionellen Gruppen synthetisieren kann, wenn man eine Verbindung mit hydroxylhaltiger Seitenkette als Ausgangssubstanz wählt.

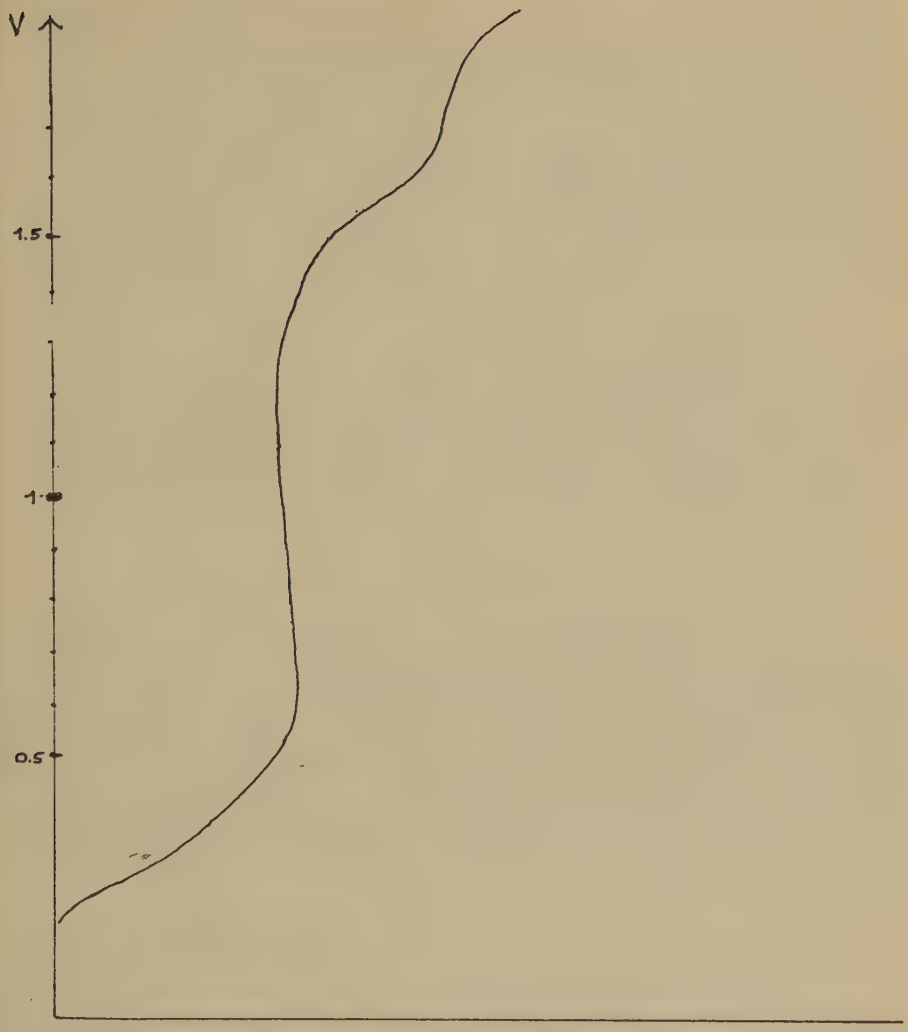


Neben den wertvollen präparativen Möglichkeiten könnte eine solche Synthese einen Beitrag zur Frage leisten, ob der Biogeneseweg 3 von der Pflanze beschritten werden kann. Dieses setzt allerdings voraus, daß bei der Aktivierung des substituierten Piperidinkernes zellmögliche Bedingungen eingehalten werden.

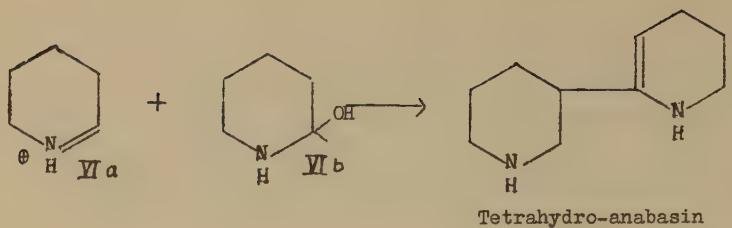
III. Darstellung von Piperidinalkaloiden mit einer Seitenkette

1. Das Verhalten des α-Tripiperideins

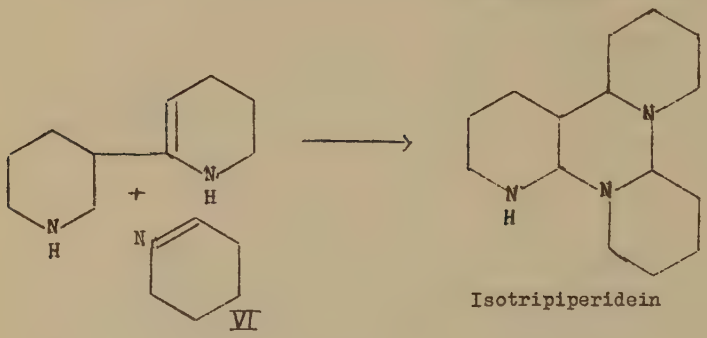
Das eleganteste und mildeste Verfahren zur Synthese von Sedumbasen mit einer Seitenkette ist die von C. S c h ö p f eingeführte Kondensation des Δ1-Piperideins mit β-Ketosäuren[13]. In einer Reihe von Veröffentlichungen beschreibt C. S c h ö p f [15,16,17] das Verhalten des Δ1-Piperideins in wässriger Lösung. Das in fester Form als trimeres α-Triperidein vorliegende Molekül dissoziiert im pH Breich 3-11 teilweise, unterhalb pH 3 völlig in das monomere Δ1-Piperidein, wobei es im sauren Bereich nur als Kation (A), zwischen pH 3-11 aber teilweise im Form der Pseudobase (B) vorliegt. Im "physiologischen pH-Bereich" nun vermögen beide Formen miteinander zu reagieren und unter Selbstkondensation das Tetrahydroanabasin zu bilden. Zwischen pH 9 und 12 kondensiert Tetrahydroanabasin mit Δ1-Piperidein teilweise zum isomeren Isotripiperidein, eine Reaktion, die bei pH 9,3 mit 64%iger Ausbeute verläuft.



Abbild. 1 : Polarogramm des α-Tripiperideins



Tetrahydro-anabasin



Isotripiperidein

Es ist leider nicht möglich, die Reaktion durch UV-Absorptionsmessung zu verfolgen. Die UV-Absorptionskurve ist uncharakteristisch und steigt von 295 mμ - 208 mμ ohne Maximum stetig an. Von größerem Interesse waren die Ergebnisse der polarographischen Analyse des α-Tripiperideins (Abbild. 1)+). Über die Polarographie organischer Stoffe liegen eine Reihe von Ergebnissen vor. Sie ist nur bei leicht reduzierbaren organischen Verbindungen möglich, also z.B. bei Stoffen mit

C=O , C=N , C≡N , N=O , C=C - Gruppierung (außer Aromaten).

Aber auch einige gesättigte Amine besitzen ein Halbstufenpotential, das allerdings schon nahe der Grenze des meßbaren Bereiches bei 2 V liegt, in dem die Abscheidung des Trägerelektrolyten - z.B. Tetramethylammoniumjodid - beginnt[18].

Das α-Tripiperidein ist zwar formal gesättigt, aber dennoch leicht zum Piperidin unter Aufnahme von 2 H_2-Atomen reduzierbar. Diese Reduktion läuft über die Form des reaktiven, monomeren Δ1-Piperidein (VI). Sein Abscheidungspotential müßte in der Größenordnung der Halbstufenpotentiale der Schiffschen Basen

+) Herrn cand.chem. W.Hartmann danke ich für die sorgfältige Ausführung der polarographischen Messungen.

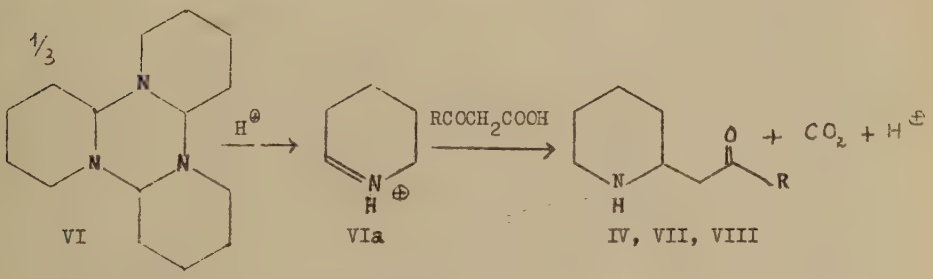
und der Hydrazone, also zwischen 1 V und 1,5 V, liegen[18]. Es sollte nur ein einfaches Potential gemessen werden[18].

Bei mehrstündigem Stehenlassen des α-Tripiperideins bei pH7 bildet sich - wie beschrieben - u.a. Tetrahydroanabasin. Die Höhe seines Halbstufenpotentials dürfte sich nicht wesentlich von dem des α-Tripiperideins unterscheiden, da das Tetrahydroanabasin als ein aus 2 Piperideinen gebautes Molekül genau so leicht reduzierbar sein müßte wie das Δ1-Piperidein bzw. sein Trimeres α-Tripiperidein.

In Übereinstimmung mit den Erwartungen wurde bei der Polarographie einer Lösung von 50 mg α-Tripiperidein in 2 ccm Methanol und 8 ccm 0,05 m Tetraäthylammoniumjodidlösung im Polarographen Radiometer Copenhagen nur ein Abscheidungspotential bei 1.5 V registriert. Bei 5-stündigem Stehen von α-Tripiperidein bei pH7 änderte sich der Wert nicht.

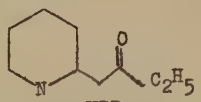
2. Kondensationen mit α-Tripiperidein

Bei den Kondensationen des α-Tripiperideins mit ß-Ketosäuren ist unter diesen Umständen die genaue Wahl des pH-Bereichs von Bedeutung. Man muß dabei Bedingungen wählen, unter denen die Komponenten genügend beständig und reaktionsfähig sind und unter denen andererseits die Selbstkondensation gegenüber der Kondensation mit der ß-Ketosäure zurücktritt. Als geeignet erwies sich der "physiologische" Bereich von pH 4-5,5.

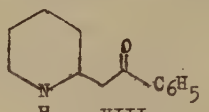


α - Tripiperidein Δ1-Piperidein

Es wurden nach den Angaben von C. S c h ö p f aus ∝-Tripiperidein und etwa 1,2 molaren Mengen an Acetessigsäure, Propionylessigsäure bzw. Benzoylessigsäure in verdünnter Pufferlösung in 15-20 proz. Ausbeute die entsprechenden Ketobasen synthetisiert. Das Äthylnorlobelon ist, soweit bekannt, noch nicht in der Literatur beschrieben. Die Analysenergebnisse seines Hydrochlorides und Pikrates stimmten mit den berechneten Werten überein.



VII
Äthyl-norlobelon



VIII
Phenyl-norlobelon

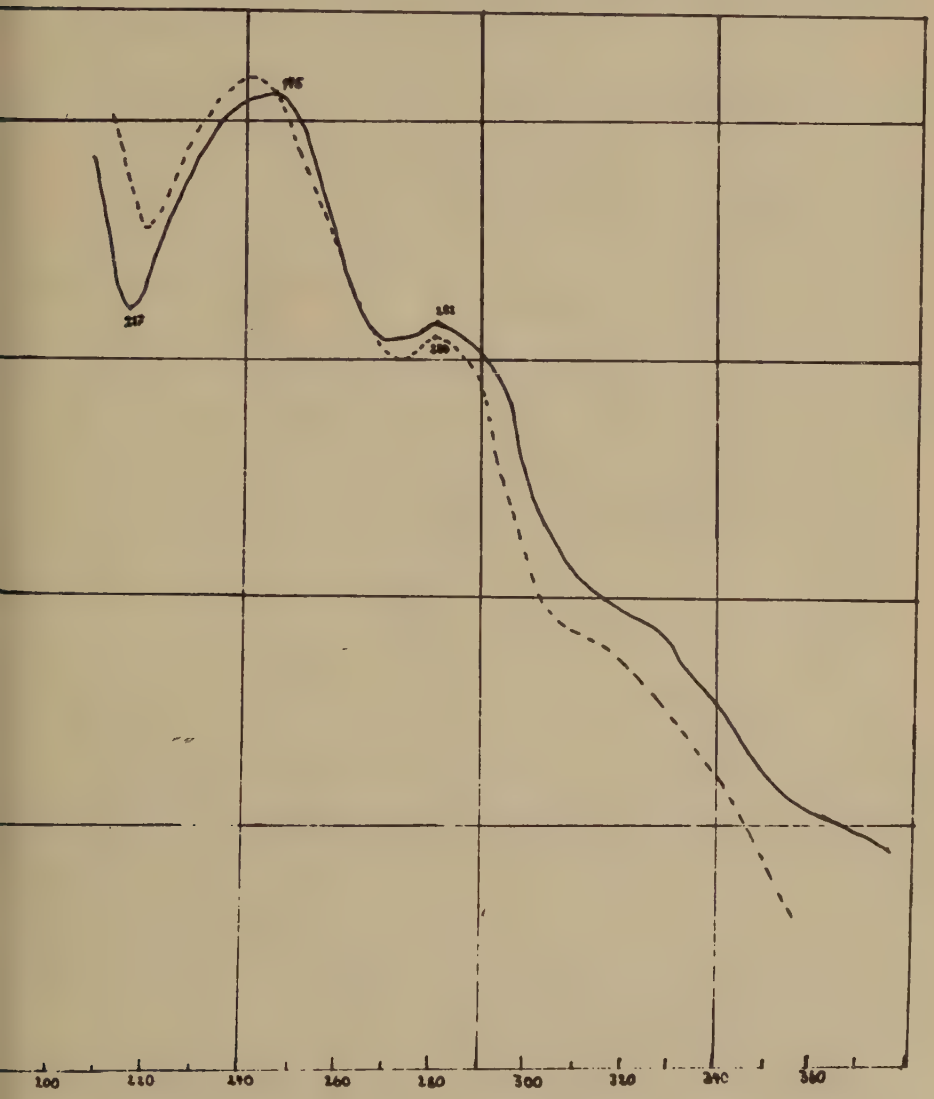
Das UV-Spektrum des 8-Phenyl-norlobelons gleicht dem des Acetophenons (Abbild. 2). Einen Vergleich der Ausbeuten der △1-Piperidein-Kondensation mit den verschiedenen ß-Ketosäuren zeigt Tabelle 1. Alle Versuche wurden bei Zimmertemperatur durchgeführt.

Tabelle 1 Ausbeuten bei der Synthese verschiedener monosubstituierter Sedumalkaloide bei pH 4.

eingesetzte ß-Ketosäure	einges. Menge ∝-Tripiperidein	Dauer d. Kond. Std.	Alkaloid (Hydrochlorid)	g Ausbeute	% d. Th.
Acetessigsäure	4 g	72	Isopelletierin(IV)	1.1	12
Propionylessigsäure	4 g	72	8-Äthyl-norlobelon(VII)	1.3	14
Benzoylessigsäure	3 g	72	8-Phenyl-norlobelon(VIII)	1.8	26

Es zeigt sich, daß die Ausbeute bei der Kondensation mit Benzoylessigsäure größer ist als bei Kondensationen mit aliphatischen Ketosäuren und daß hier wiederum die längerkettige Propionylessigsäure ein wenig gegenüber Acetessigsäure bevorzugt ist. Der Grund ist darin zu suchen, daß die Beständigkeit in der aliphatischen Reihe mit steigender Kettenlänge zunimmt und daß die Benzoylessigsäure wiederum beständiger ist, als die niedrigen aliphatischen β-Ketosäuren. In neueren Versuchen hat C S c h ö p f[12] die Ausbeute verbessert, indem er die Lösung des ∝-Tripiperideins tropfenweise zu einer gepufferten Lösung der β-Ketosäure gab.

Abbild. 2: U-V-Absorptionsspektrum (in Methanol)
des 8 Phenyl-norlobelon (—) Spektrum des Acetophenons (----)



Die Ausbeuten an Phenyl-norlobelon und Isopelletierin sind in diesem Fall gleich.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Kondensation bei verschiedenen pH-Werten durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden jeweils 1g α -Tripiperidein und eine aus 2,5g Acetessigsäureäthylester bereitete Lösung von Acetessigsäure[19] bei Zimmertemperatur 72 Stunden lang in 200ccm Pufferlösung vom pH 4, 6 und 8 stehen gelassen. In einem anderen Versuch wurde in ungepufferter Lösung bei pH 11 gearbeitet. Es wurden 31 % d.Th. Isopelletierin durch Destillation im Kugelrohr gewonnen, das sich in sein Hydrochlorid überführen ließ. Tabelle 2 vergleicht die Ausbeuten bei den verschiedenen pH-Werten.

Tabelle 2

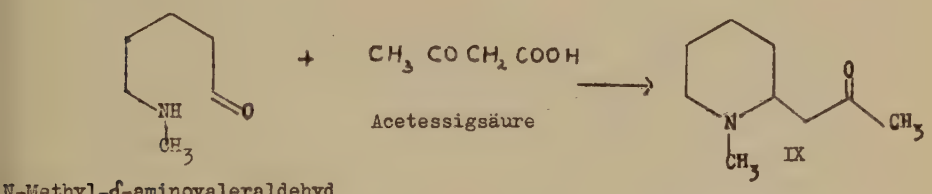
Kondensation von α-Tripiperidein bei verschiedenem pH

pH	End-pH	Menge des eingesetzten α-Tripiperideins	Ausbeute an Isopelletierin (mg)	% Ausbeute
4	5,3	1g	200	14
6	6,7	1g	150	10
8	8,5	1g	380	25
11	11,5	1g	450	32

Es fällt auf, daß die Bildung von Isopelletierin im alkalischen Bereich bevorzugt ist. Diese Beobachtung deckt sich mit den Angaben von E. A n e t, G.K. H u g h e s und E. R i t c h i e[20] die aus δ-Amino-valeraldehyd, das mit Δ1-Piperidein im Gleichgewicht steht, durch Kondensation mit Acetessigsäure im neutralen und schwach sauren Bereich kaum Isopelletierinbildung feststellen konnten, während sich bei pH 11 diese Base zu 50% bildete. Umgekehrt haben sie aus N-Methylamino-valeraldehyd bei pH 6 mit 70%-iger Ausbeute das N-Methylisopelletierin dargestellt.

Man kann die besonders schlechten Ausbeuten im schwach sauren Bereich (pH6) so erklären, daß die Selbstkondensation des Δ1-Piperidein zum Tetrahydroanabasin gegenüber der Kondensation mit Acetessigsäure hier bevorzugt ist, eine Reaktion, die ja auch in geringem Maße im stärker sauren Milieu eintritt[16]. Die besseren

Ausbeuten mit steigendem pH hängen vielleicht mit der größeren Beständigkeit der β-Ketosäuren im alkalischen Bereich zusammen. Auch tritt oberhalb pH 10 die Selbstkondensation des Δ1-Piperidein zurück.



N-Methyl-δ-aminovaleraldehyd

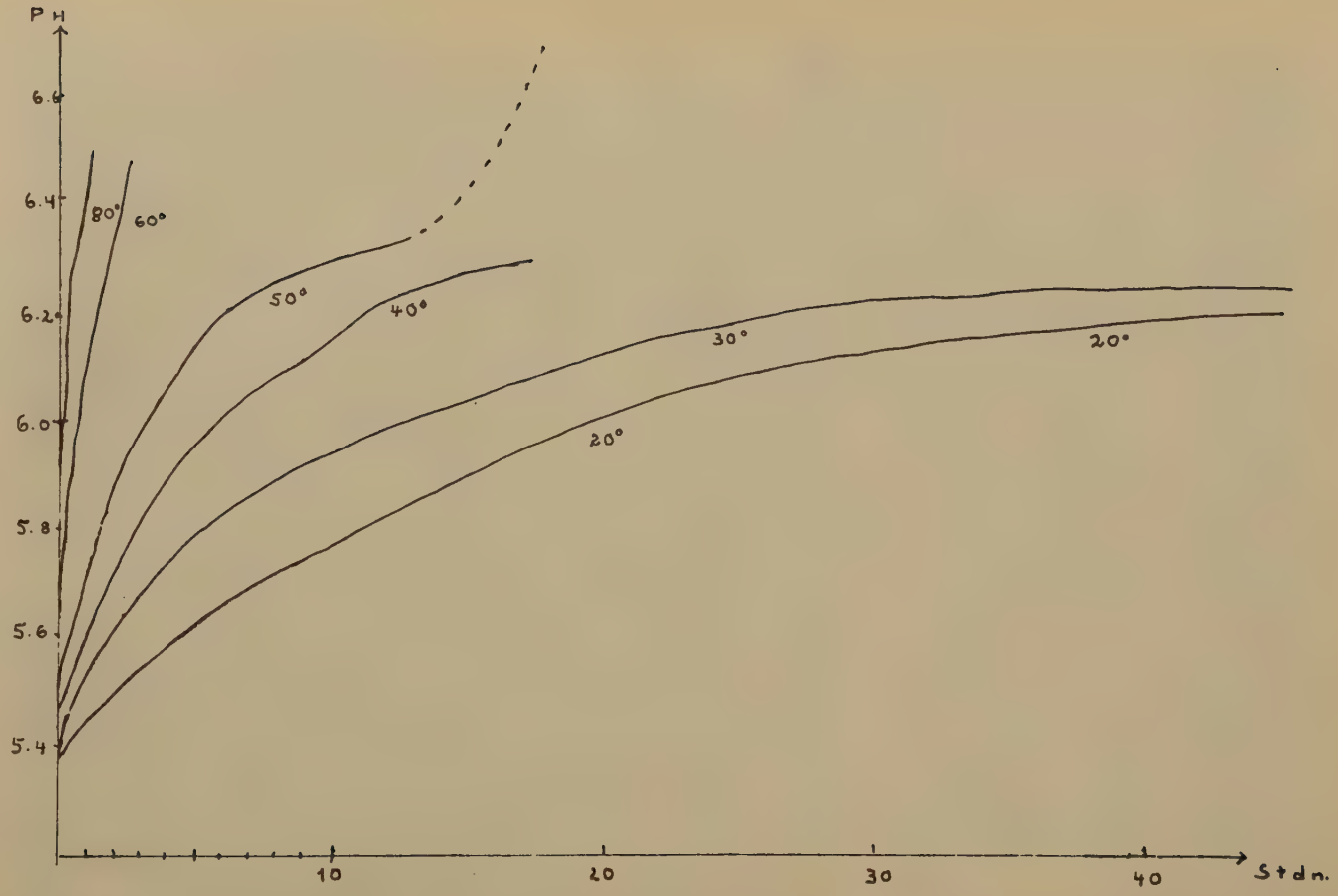
N-Methylisopelletierin

Es muß erwähnt werden, daß eine Reaktion bei pH 11 schon nicht mehr eine Synthese unter physiologischen Bedingungen darstellt, da in der Pflanzenzelle kein solch stark basisches Milieu herrschen kann. In den weiteren Versuchen werden die Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten bei erhöhten Temperaturen gemessen. Auch hier hat man es nicht mehr mit zellmöglichen Bedingungen zu tun.

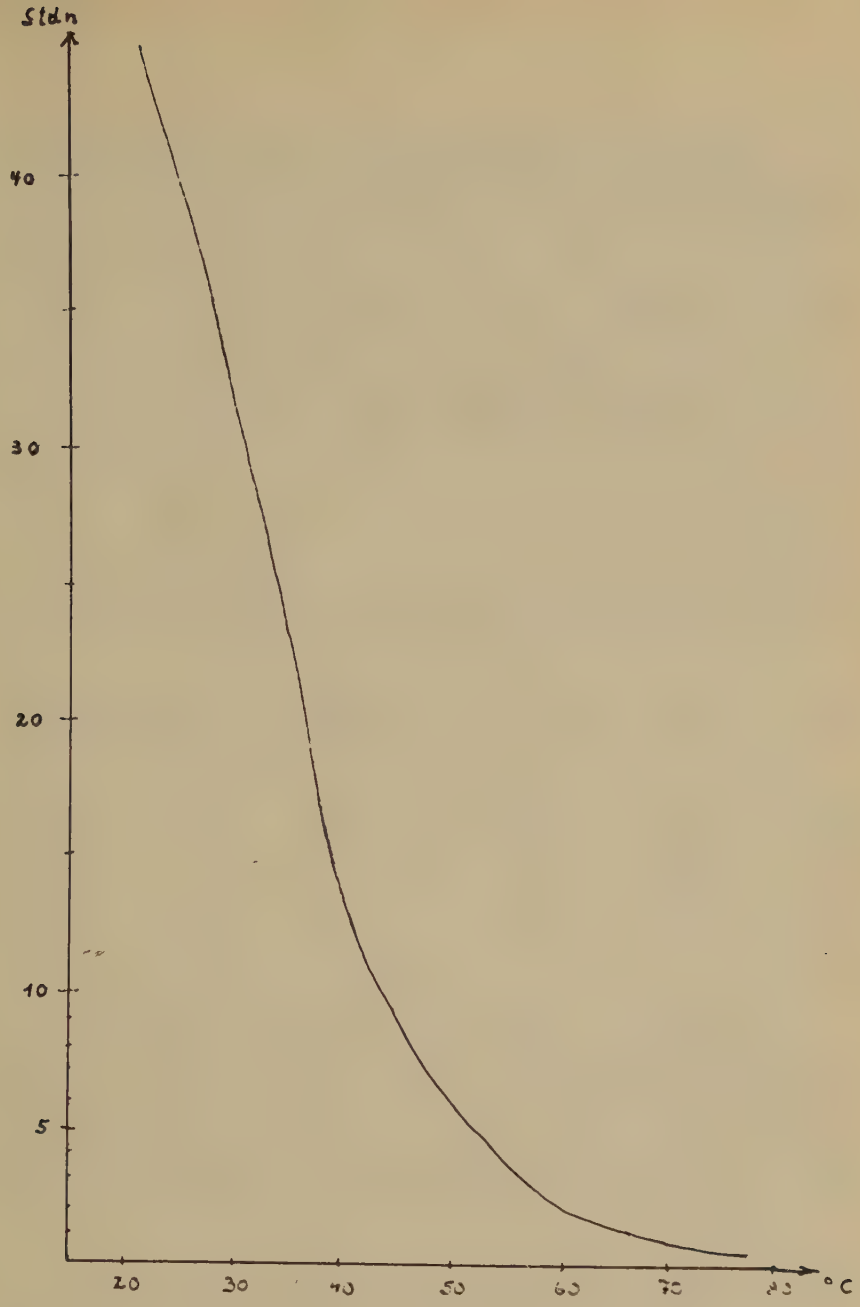
In dieser Versuchsreihe wurden bei konstantem Anfangs-pH (5,39) sechs Lösungen von 180mg α-Tripiperidein und 300 mg Acetessigsäure in 50ml Pufferlösung umgesetzt. Da durch Decarboxylierung und CO_2-Entwicklung während der Kondensation die Lösung basischer wird, kann man durch pH-Kontrolle (Radiometer Copenhagen) den zeitlichen Ablauf und das Ende der Reaktion verfolgen. Bei einem Versuch bei Zimmertemperatur stellt sich nach etwa 40 Stunden der pH Wert 6,15-6,20 ein, der sich in der Folge nur noch wenig ändert.

Bei den folgenden Kondensationen bei 30°, 40°, 50°, 60° und 80° wurde dieser pH Wert, der ungefähr das Ende der Reaktion anzeigt, in immer kürzeren Zeiten erreicht. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei Steigerung der Temperatur um 10° sich verdoppelt bis verdreifacht.

Andererseits zeigt die chromatographische Untersuchung der Reaktionsprodukte, daß die Ausbeute an Isopelletierin mit steigender Temperatur sinkt. Bei 80° allerdings steigt sie an.



Abbild. 3: Mannich-Kondensation von Al-Piperidein mit Acetessigester bei verschiedenen



Abbild. 4: Mannich-Kondensation von Δ1-Piperidein mit Acetessigester. Abhängigkeit der Reaktionsdauer von der Temperatur

Die Geschwindigkeit der Zersetzung der Acetessigsäure steigt bei Erhöhung der Temperatur stärker an als die Geschwindigkeit der Kondensation. Bei 80° allerdings scheint wiederum die Kondensation, verglichen mit Temperaturen zwischen 40° und 60°, stärker begünstigt zu sein. Auch muß bei der Auswertung berücksichtigt werden, daß bei höheren Temperaturen und längerer Versuchsdauer das pH erneut ansteigt. (Abbild. 3). Das Ende der Reaktion läßt sich also dann nur noch durch einen Wendepunkt in der Kurve feststellen. Tabelle 3 vergleicht Ausbeuten an Rohbase und Reaktionsdauer bei den verschiedenen Temperaturen.

Tabelle 3

Reaktionsdauer und -verlauf der bei verschiedenen Temperaturen ausgeführten Kondensation von α-Tripiperidein mit Acetessigsäure.

Temperatur	Anfangs pH	End-pH	Zeit (Stdn)	Ausbeute in mg Rohbase	% d.Th. Rohprod.	Chromatogramm (I)+
20°	5,39	6,20	43	140	46	1
30°	5,39	6,20	28	120	41	0,6
40°	5,39	6,21	12	90	28	0,3
50°	5,39	6,27	6	45	14	0,1
60°	5,39	6,24	2	55	18	0,1
80°	5,39	6,30	0,3	100	32	0,6

Fernerhin wurden zwei Versuche unter den optimalen[21] Bedingungen einer Mannich-Kondensation mit α-Tripiperidein und Acetessigsäure bzw. Benzoylessigsäure durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden α-Tripiperidein und Benzoylessigsäure in wenig Methanol gelöst und der Lösung Wasser sowie ein Tropfen 2n HCl zugesetzt. (pH 4). Man ließ diese relativ konzentrierte Lösung 16 Stunden

+ Die Arbeitsmethoden für die Papierchromatographie werden am Schluß dieses Kapitels beschrieben. Die Intensität der einzelnen Zonen bezieht sich auf die Kondensation bei 20° (I=1). Es wurde in jedem Fall eine 5%ige methanolische Lösung des Rückstandes einmal auf den Startkreis aufgetragen.

lang stehen und erhitzte dann kurze Zeit auf 50°. Das Chromatogramm zeigt, daß neben dem 8-Phenyl-norlobelon (VIII) noch ca. 30% einer anderen sekundären Base mit sehr niedrigem Rs-Wert entstanden ist. Somit ist es nicht überraschend, daß sich das 8-Phenylnorlobelon als Pikrat nur in einer Ausbeute von 15% d.Th. (gegenüber 32% bei der physiologischen Synthese) gewinnen ließ.

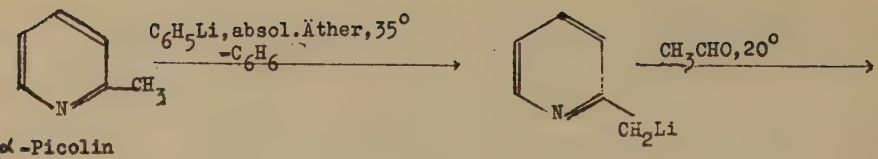
Nicht anders sieht es bei dem zweiten Versuch aus, der mit 0,5g α -Tripiperidein und einer Acetessigsäurelösung (1g Acetessigsäure) in 10ccm Wasser durchgeführt wurde und bei dem man durch Destillation im Kugelrohr lediglich 9% d.Th. an Isopelletierin gewinnen konnte.

Es scheint also, daß Sekundärreaktionen bei größeren Konzentrationen an α -Tripiperidein stärker hervortreten und daß die geringen Konzentrationen, wie sie bei der physiologischen Synthese gegeben sind, zu den besten Ausbeuten an den gesuchten Alkaloiden führen.

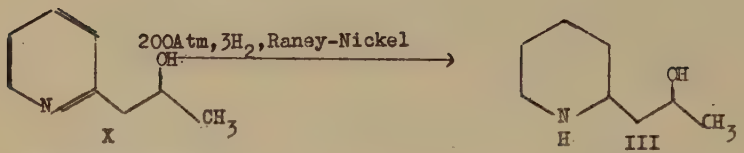
3. Weitere Verfahren zur Synthese monosubstituierter Sedumbasen.

Neben den Verfahren zur Darstellung monosubstituierter Basen durch Mannich-Kondensation einer in der α -Stellung aktivierten Piperidienbase sind in der Literatur noch einige andere Verfahren beschrieben, die sich der Reaktionsfähigkeit α -ständiger Methylgruppen am Pyridinkern bedienen. So wurde Sedridin (III) erstmalig so dargestellt, daß man α -Picolin und Acetaldehyd im Bombenrohr bei 150° miteinander reagieren ließ und das in geringer Ausbeute (46% d.Th.) isolierte Pyridyl-propanol-2 (X) mit Na und Alkohol zum 8-Methyl-Lobelol (Sedridin) hydrierte[22].

Bessere Ausbeuten wurden erzielt, als man durch Kondensation von α -Picolyl-lithium mit Acetaldehyd in ätherischer Lösung Pyridyl-propanol-2 gewann[23], das in guter Ausbeute bei 200 at mit Raney-Nickel zum Sedridin hydriert werden konnte:



α-Picolin



Pyridyl-propanol-2

Sedridin

Nach demselben Verfahren wurde im Laufe dieser Arbeit erstmalig das Methylhomologe des Sedridins, das 8-Äthylnorlobelol (XI) synthetisiert. Es entspricht in seinen Eigenschaften dem Sedridin. Dagegen ist es schwer, durch Hydrierung des 2-(2-Hydroxy-2-phenyl)äthyl-pyridins unter den angegebenen oder milderen Bedingungen zum 8-Phenyllobelol (XII) zu gelangen, da in jedem Falle der Benzolkern teilweise mithydriert wird. C. S c h ö p f[24] gelang es, dieses dadurch auszuschalten, daß er das Tosylat der Pyridinbase bei 55° mit H_2 und Pt als Katalysator hydriert.

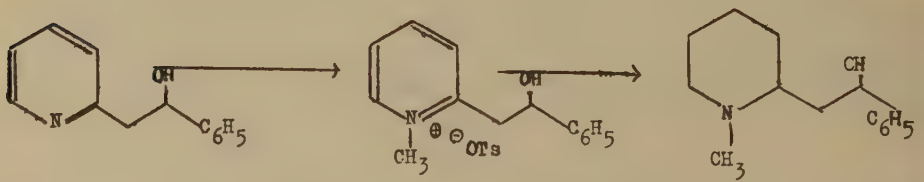


Tabelle 4 vergleicht die Ausbeuten an Piperideinbase bezogen auf Picolin für die einzelnen Reaktionen.

Tabelle 4

Ausgangsbase	Aldehyd	Endprodukt	Ausbeute (%)
α-Picolin	Acetaldehyd	Sedridin	28%
α-Picolin	Propionaldehyd	8-Äthyl-norlobelol (XI)	29%
α-Picolin	Benzaldehyd	8-Phenyl-lobelol (XII)	32%
2,6 Lutidin	Benzaldehyd	1,6-Dimethyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-piperidin (XIII)	15%

In diese Tabelle ist auch das auf dieselbe Art aus 2,6 Dimethyl-pyridin und Benzaldehyd gewonnene 1,6-Dimethyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-piperidin (XIII) aufgenommen, über dessen Synthese in anderem Zusammenhang an späterer Stelle dieser Arbeit berichtet wird.

Da sich die Hydroxybasen[25,26] mit etwa 70% d.Th. in die entsprechenden Ketobasen umwandeln lassen, ergibt sich eine Gesamtausbeute von 30%-bezogen auf α-Picolin, so daß hiermit ebenfalls ein guter Syntheseweg für die Darstellung des Isopelletierins und seiner homologen Verbindungen gegeben ist.

IV. Zur Papierchromatographie der Sedum-Alkaloide mit einer Seitenkette.

Der papierchromatographische selektive Nachweis sekundärer Basen neben tertiären gelingt am besten mit der Anfärbemethode für Aminosäuren und Peptide von F. R e i n d e l und W. H o p p e[27], während sich für tertiäre Basen am besten das Munier-Reagens[28] eignet. Für die chromatographische Trennung sekundärer Basen wurde als Lösungsmittelsystem 1proz. Ameisensäure-Butanol-Dibutyläther 3:2:1 verwandt[9], während für die später zu besprechende Trennung tertiärer Basen sich das Chromatographiesystem t-Amylalkohol-10% Ameisensäure 1:1 als das beste erwies. Es wurde in beiden Fällen mit KH_2PO_4 imprägniertes Chromatographiepapier Schleicher und Schüll 2043b benutzt.

Die dargestellten Basen wurden zusammen mit dem Sedridin(III) sowie seinem nächst höheren Homologen 8-Äthylnorlobelol (XI) und 8-Phenylnorlobelol (XII) chromatographisch untersucht. Es zeigt sich, daß die Keto-Basen (Norlobelone) erheblich langsamer als die entsprechenden Hydroxy-Basen (Norlobelole) laufen.

Es gelang, mit Hilfe der synthetisierten monosubstituierten Alkaloide einen Beitrag zur Aufklärung der Zusammensetzung von Sedum acre zu leisten[9]. Tabelle 4 zeigt die Rs-Werte der sekundären Basen aus Sedum acre im Vergleich mit den Rs-Werten der dargestellten Basen. Es stellt sich heraus, daß die Komponente (A6s) im Rs-Wert mit dem Isopellietierin[7,9] übereinstimmt. Andererseits könnten durch diesen Vergleichstest die anderen nach den biogenetischen Überlegungen durchaus möglichen sekundären Basen ausgeschlossen werden.

Tabelle 4

Rs-Werte[+] und Farbreaktionen synthetischer Sedumalkaloide im Vergleich mit Alkaloiden aus Sedum acre.

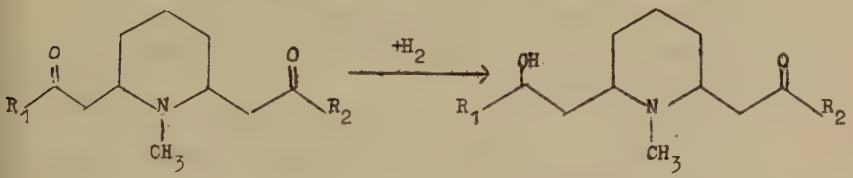
Verbindungen	Rs-Wert	Farbreaktion nach Reindel u.Hoppe
α-Tripiperidein	0,40	violett
8-Methylnorlobelon(Isopelletierin)	0,7	blau
8-Äthylnorlobelon	1,2	blau
8-Phenylnorlobelon	1,8	blau
8-Methylnorlobelol (Sedridin)	1	blau
8-Äthylnorlobelol	1,3	blau
8-Phenylnorlobelol	1,6	blau
Zone A 1s	0,00	blau
A 2s	0,3	blau
A 4s	0,7	blau
A 6s	1	blau

[+] Der Rs-Wert gibt das Laufstreckenverhältnis der gesuchten Base zu einer Bezugssubstanz an. Als Bezugssubstanzen dienen in dieser Arbeit Sedridin (Rs=1) für sekundäre, Sedamin (Rs=1) für tertiäre Basen.

V. Darstellung von Piperidin-Alkaloiden mit zwei Seitenketten

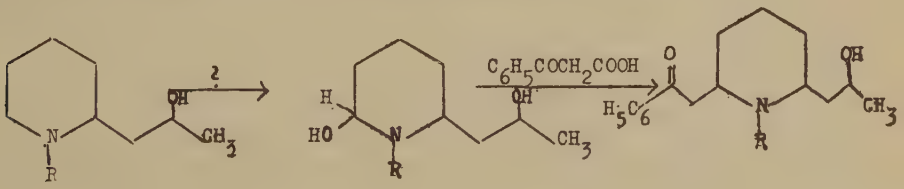
1. Allgemeine Betrachtungen

Für die Darstellung der Piperidinbasen mit zwei verschiedenen Seitenketten gibt es bisher noch kein befriedigendes Verfahren, da die Synthese unter physiologischen Bedingungen aus Glutardialdehyd, Methylamin und verschiedenen β-Ketosäuren eine Trennung der entstandenen symmetrischen von den gesuchten unsymmetrischen Alkaloiden erfordert. Auch erhält man in diesem Falle ein Diketon, dessen partielle Reduktion zu den ebenfalls in der Natur auftretenden Ketonalkoholen, den Lobelionolen, schwierig ist.



Es wird bei der Reduktion immer ein Gemisch des Diketons, Dialkohols und beider möglichen Ketonalkohole entstehen.

Eine spezifische Synthese unsymmetrisch disubstituierter Verbindungen kann von einem monosubstituierten Piperidinkern ausgehen, den man auf irgendeine Weise am C-6-Atom aktivieren muß, um von dieser aktivierten Verbindung aus zu den gesuchten Basen zu kommen. Ein Beispiel soll illustrieren, daß man auf diese Weise zu den Lobelidiolen gelangen kann.

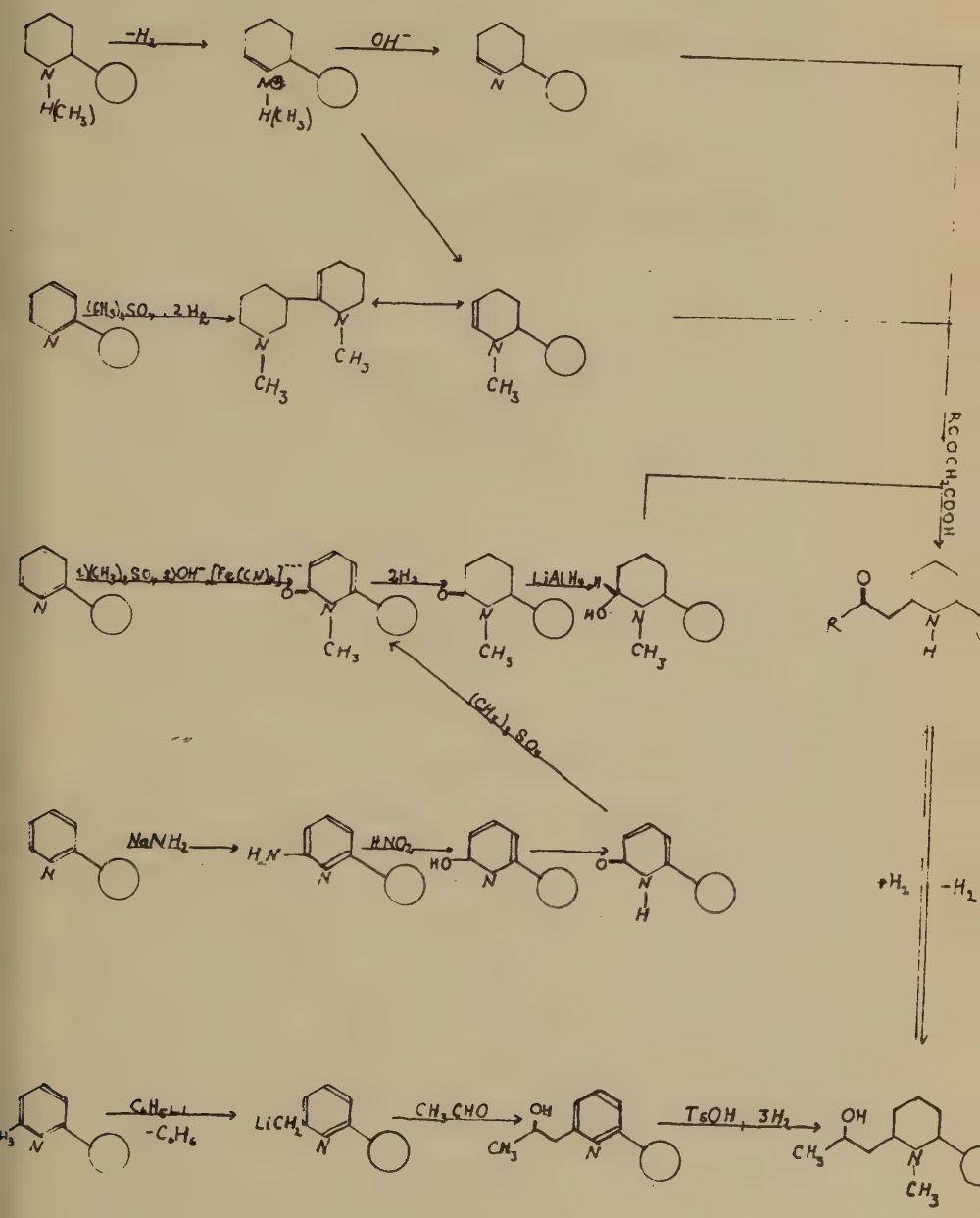


Die Schwierigkeit besteht darin, in einem 2-substituierten Molekül die C-6-Stellung für die Einführung der zweiten Seitenkette zu aktivieren. Es wurden nun aus der Literatur eine Reihe von Verfahren herausgesucht, die im unsubstituierten Piperidin oder Pyridin das C-6-Atom genügend reaktionsfähig machen, um es zu einer Kondensation mit einer β-Ketosäure (oder im Fall 5 mit einem Aldehyd) zu befähigen. Tabelle 6 zeigt, welche Möglichkeiten sich dabei ergeben. Hierbei symbolisiert der Kreis den Substituenten, in den untersuchten Beispielen eine hydroxylhaltige Seitenkette. Im einzelnen bieten sich folgende Möglichkeiten der Aktivierung an:

a) Partielle Dehydrierung eines Piperidinkerns zum Piperidein.
b) Partielle Hydrierung des N-Methyl-pyridin.
c) Oxydation des N-Methyl-pyridins zum N-Methyl-2-hydroxypyridin und Hydrierung zum N-Methyl-hydroxypiperidin.
d) Aminierung nach Tschitschibabin, Diazotieren und Verkochen zum Hydroxypyridin und Hydrieren zum Hydroxypiperidin.
e) Kondensation des α-Picolyl-Lithium mit einem Aldehyd.

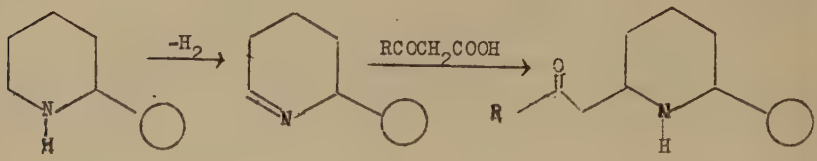
Diese fünf Wege werden in den einzelnen Teilen dieses Kapitels besprochen. Die einzelnen Reaktionen werden dabei zunächst für unsubstituiertes Pyridin und Piperidin beschrieben (○ =H) und dann auf substituierte Verbindungen übertragen.

Tabelle 6: Reaktionen zur Darstellung disubstituierter Sedum-Alkaloide

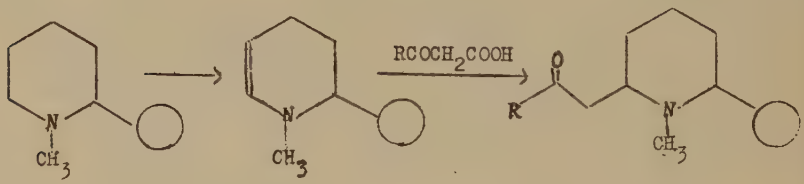


2. Aktivierung durch partielle Dehydrierung des Piperidinkerns

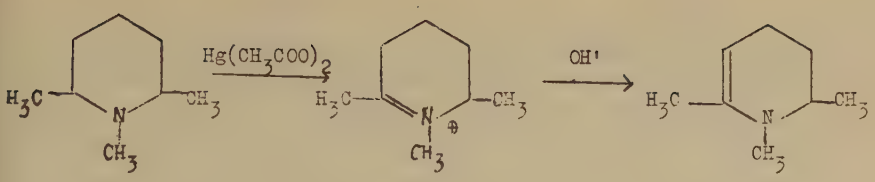
Der Reaktionsverlauf des ersten Syntheseweges ist folgender:



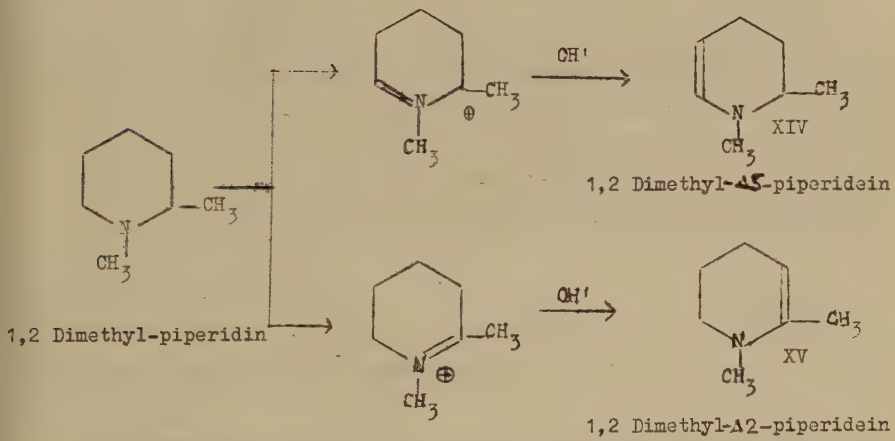
oder



Die Umwandlung des unsubstituierten Piperidins über das N-Chlorpiperidin zum Δ1-Piperidein und dessen Kondensation mit einer β-Ketosäure zu monosubstituierten Piperidinbasen ist im vorhergehenden Kapitel eingehend beschrieben worden. Für die Dehydrierung tertiärer Basen eignet sich nach N.I. L e o n a r d [29,30] als mildes selektives Dehydrierungsmittel das Quecksilber-II-acetat. Hierbei wird eine Lösung der Base mit der fünffach molaren Menge QuecksilberII-acetat in 5%iger Essigsäure 4 Stunden auf 80° erhitzt. Das bei der Dehydrierung gebildete Quecksilber-I-acetat fällt aus und kann zur Bestimmung des tatsächlich verbrauchten Dehydrierungsmittels ausgewogen werden. Nach schonender Aufarbeitung lassen sich dehydrierte Basen gewinnen, die analog dem Δ1-Piperidein mit β-Ketosäuren reagieren können. Für Piperidinverbindungen mit gleichen Substituenten in beiden α-Stellungen ist nur ein Dehydrierungsprodukt möglich.



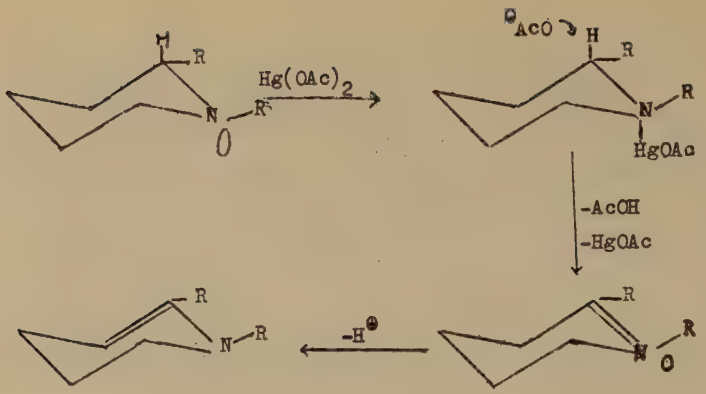
Ist aber die eine α-Stellung unbesetzt, so sind grundsätzlich zwei Möglichkeiten der Dehydrierung gegeben:



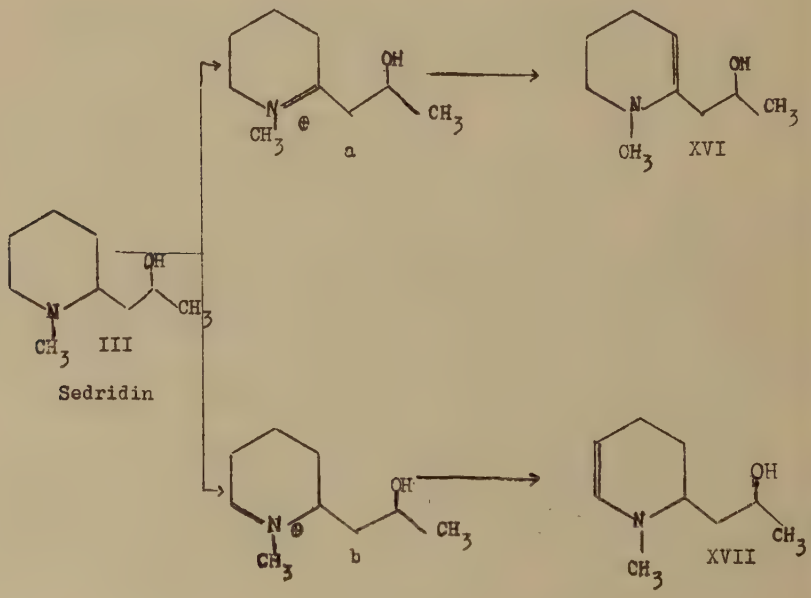
Nach Leonard gelten zwei Regeln für den Mechanismus der Reaktion:

1) Die Wasserstoffabspaltung erfolgt trans-planar zum freien Elektronenpaar, d.h. das abzuspaltene Wasserstoffatom muß zum Elektronenraum trans-ständig sein und mit diesem in einer Ebene stehen.
2) Die Wasserstoffabspaltung erfolgt bevorzugt am tertiären C-Atom

Es kommt zur Ausbildung eines N-merkurierten Komplexes. Der trans-planare Wasserstoff wird von einem Acetat-Anion als Proton herausgelöst. Dabei bildet sich eine C-N-Doppelbindung bei gleichzeitigem Zerfall des N-merkurierten Komplexes[30,31]. Es wird sich also durch Dehydrierung des 1,2-Dimethylpiperidin nur die Verbindung XV ausbilden.



Unter den angegebenen Versuchsbedingungen wurde nun N-Methylsedridin (IIIa), dargestellt durch Umsetzung von Sedridin mit Formaldehyd und Ameisensäure im Bombenrohr bei 140° [26], mit Quecksilber-II-acetat dehydriert. Die Dehydrierung erfolgte zu mindestens 75%, da 3/4 der für vollständige Dehydrierung berechneten Menge QuecksilberI-acetat isoliert wurden.

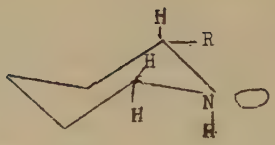


Es konnte im Papierchromatogramm an tertiären Basen neben der Ausgangsverbindung nur eine Zone mit sehr viel niedrigerem Rs-Wert als N-Methylsedridin (siehe Tabelle 7, S. 41) nachgewiesen werden. Es kann sich nicht um die Verbindung XVII handeln, da der Rückstand bei pH 7 unter physiologischen Bedingungen mit Benzoylessigsäure nicht reagierte, was dadurch nachgewiesen wurde, daß im Papierchromatogramm nach der Kondensation keine neuen Zonen tertiärer Basen auftraten. Man kann annehmen, daß aus sterischen Gründen die Kondensation mit Benzoylessigsäure nur für b möglich ist.
Trotzdem erscheint es fraglich, ob bei der Dehydrierung ein solches Piperideinderivat überhaupt entstanden ist. Der niedrige Rs-Wert läßt eher auf eine Dimerisierung zweier Piperidinmolekeln zu einem Derivat des Tetrahydroanabasins schließen, da beim unsubstituierten Piperidin der Rf-Wert durch die Dehydrierung nur wenig herabgesetzt sein dürfte.

Es zeigt sich also, daß in Übereinstimmung mit der Regel 2 von L e o n a r d eine Aktivierung des sekundären α-C-Atoms bei der tertiären Base N-Methylsedridin nicht möglich ist.
Als nächstes wurde eine sekundäre Base, das Sedridin, unter den beschriebenen Versuchsbedingungen mit QuecksilberII-acetat behandelt. In der Literatur fand sich keine Angabe darüber, daß solche Dehydrierung sekundärer Basen bereits versucht worden ist.

Allerdings ist nach der ersten Regel von L e o n a r d[30] zu erwarten, daß eine Dehydrierung in diesem Fall unmöglich sei. Sie erfordert nämlich ein benachbartes H-Atom, das sowohl trans- als auch planar zum einsamen Elektronenpaar steht. Die Betrachtung des Modells zeigt, daß im α-monosubstituierten sekundären Amin am sekundären C-Atom ein zum freien Elektronenpaar wohl trans-ständiges, aber nicht planares Wasserstoffatom steht, umgekehrt dagegen am tertiären Kohlenstoff ein planares, nicht trans-ständiges H.

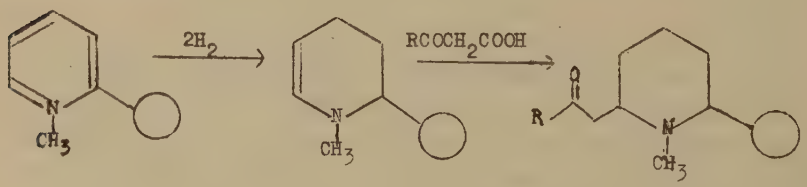
Wenn also doch eine Dehydrierung möglich ist, so bleibt hier völlig ungewiß, in welcher Richtung sie eintritt.



Bei vierstündigem Erhitzen von Sedridin auf 80° konnten nur 19% Quecksilber-I-acetat gewonnen werden. Das Chromatogramm ließ dementsprechend erkennen, daß die Hauptmenge des Sedridins nicht umgesetzt wurde. Das Rohprodukt wurde mit Benzoylessigsäure unter physiologischen Bedingungen drei Tage lang kondensiert, ohne daß neue Zonen sekundärer Basen auf eine gelungene Kondensation und damit auf das Vorliegen eines kondensationsfähigen Dehydrierungsproduktes schließen ließen.

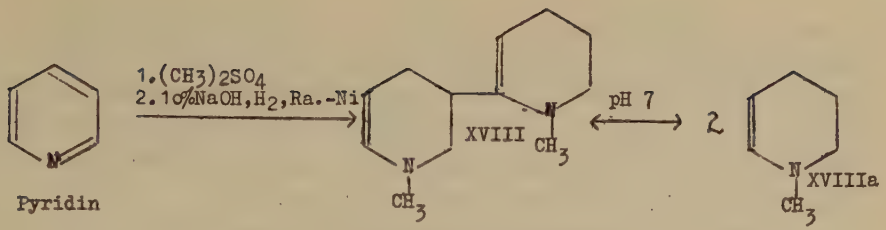
3. Partielle Hydrierung von Pyridinbasen.

Der zweite präparative Weg zur Darstellung der Lobelionole geht von der Aktivierung eines Pyridinkerns durch partielle Hydrierung aus:



Die auf diese Weise aktivierte Verbindung kann wieder unter physiologischen Bedingungen mit β-Ketosäuren kondensiert werden.

C. S c h ö p f[32] u.Mitarb. haben erst in neuerer Zeit die partielle Hydrierung des Pyridin-methosulfates beschrieben. Dabei entsteht nicht die oben beschriebene monomere Base, sondern das dimere N,N'-Dimethyl-tetrahydroanabasin(XVIII).



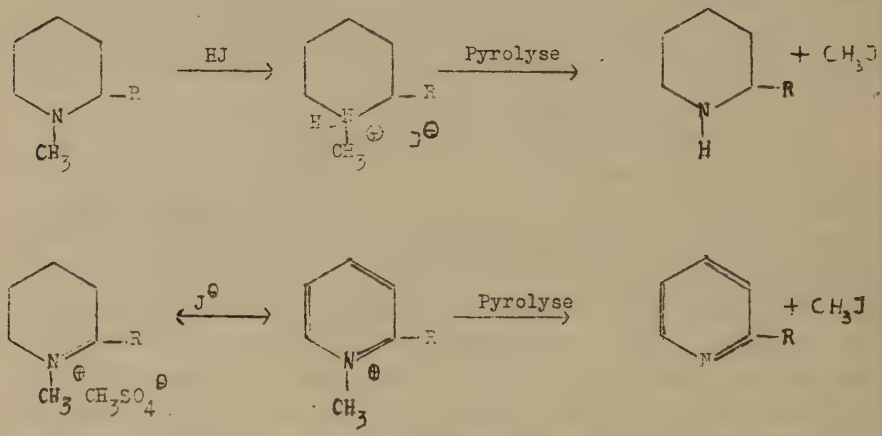
Diese Verbindung hatte übrigens schon N.I. L e o n a r d[30] durch partielle Dehydrierung des N-Methylpiperidins gewonnen. XVIIIdissoziert in wässriger Lösung vom pH 7 unter Ausbildung eines Gleichgewichtes zum N-Methyl-Δ2-piperidein, das in guter Ausbeute mit Acetessigsäure zu Methylisopelletierin (IX) (s.11) kondensiert, da sich das gestörte Gleichgewicht durch weiteres Nachdissoziieren von XVIII immer neu einstellt.

Bei einem Versuch nach den Angaben von C. S c h ö p f[32] wurden 0,2 Mol. wasserfreies Pyridin methyliert und in 150 ccm 7%iger NaOH-Lösung mit 10 g Raney-Nickel bei Atmosphärendruck unterhalb 10° hydriert. Die Hydrierung kommt nach 4 1/2 Stunden zum Stillstand. Es waren 0,4 Mol (=2Mol/Mol Base) Wasserstoff aufgenommen. Das N,N'-Dimethyl-2-tetrahydroanabasin (XVIII), eine bei 123-126°$_{12\ mm}$ siedende Flüssigkeit, konnte mit einer Ausbeute von ca. 40% gewonnen werden. Hieraus ließ sich mit mehr als 30% Ausbeute durch dreitägige Kondensation mit Acetessigsäure in Pufferlösung von pH 7 N-Methylisopelletierin (IX) gewinnen, das durch sein Hydrochlorid und sein Pikrat charakterisiert werden konnte.

Diese Reaktion wurde nun auf zwei substituierte Pyridine übertragen, das α-Pyridyl-propanol-2 (X) und das Pyridyl-2-phenyl- äthanol-2 (XIX). Ihre Darstellung aus Lithiumphenyl, α-Picolin und Acetaldehyd bzw. Benzaldehyd wurde schon im Zusammenhang mit der Synthese monosubstituierter Sedumalkaloide besprochen. Sie wurden mit Dimethylsulfat am Stickstoff methyliert, wobei aus Pyridyl-propanol-2 (X) unter gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der Methylierung des Pyridins ein öliges Methosulfat erhalten wurde. Man versetzte die Base mit äquimolarer Menge Dimethylsulfat unter Eiskühlung und erhitzte

das Gemisch anschließend 20 Minuten lang auf 50°. Demgegenüber wurde die Base XIX mit Dimethylsulfat in acetonischer Lösung methyliert. Sie konnte als kristalline Verbindung charakterisiert werden. Ihre analytischen Daten (C,H,N,OCH_3) stimmten bis auf den Wert der N-Methylbestimmung, der nur mit 0,3 Mol bestimmt wurde, mit den berechneten überein.

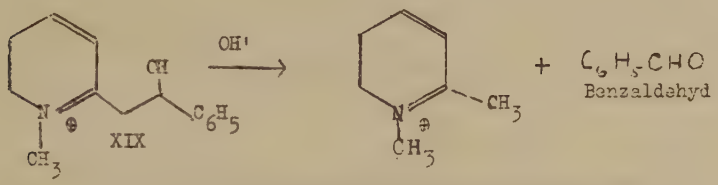
Bei einer N-CH_3-Analyse wird mit HJ zunächst das Methojodid gebildet und dann CH_3J abgespalten[33]. Es ist wahrscheinlich, daß im Falle eines Methosulfates, also eines quartären Salzes, die Methojodidbildung nur bis zu einem Gleichgewicht fortschreitet.



Beide Methosulfate wurden nun in 7%iger NaOH gelöst und unter Zusatz von Raney-Nickel bei Atmosphärendruck im Temperaturbereich zwischen 15 und 20° hydriert. Die Wasserstoffaufnahme des Methosulfates von Pyridyl-propanol-2 ging rasch vonstatten, bis etwa 1,7 Mol (anstelle von 2 Mol) pro Mol Base aufgenommen waren (10 Stunden). Im Gegensatz dazu verlief die Wasserstoffaufnahme des Methosulfates von XIX nur schleppend. Nach 18 Stunden waren 1,5 Mol pro Mol Base aufgenommen.

Der Grund für die langsame Reaktion mag in einer Desaktivierung des Katalysators durch Zersetzungsprodukte zu suchen sein. In Nebenversuchen wurde ermittelt, daß das Methosulfat

der Base XIX bei 7stündigem Stehen in 7%iger NaOH-Lösung etwa 16% Benzaldehyd abspaltet, der zu Benzylalkohol und Benzoesäure disproportioniert.



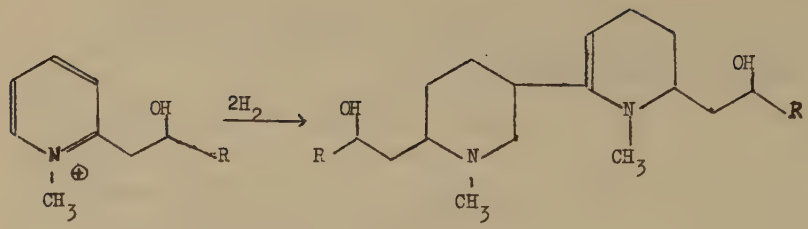
1,2 Dimethyl-pyridyl-methosulfat

Die Benzoesäure konnte durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt charakterisiert werden. Andererseits war nicht festzustellen, daß unter denselben Versuchsbedingungen aus Pyridylpropanol (X) Acetaldehyd bzw. dessen Kondensationsprodukt Aldol entstand.

Der Rückstand beider Hydrierlösungen bestand größtenteils aus unlöslichen harzartigen Produkten, die im Chromatogramm nur schwache Zonen tertiärer Basen mit sehr niedrigen Rs-Werten zeigten (Tabelle 7, S.41). Es wurde ohne Erfolg versucht, aus den ätherlöslichen Anteilen ein kristallines Hydrochlorid oder Pikrat zu fällen. Ebenso mißlangen Versuche, die wasserlöslichen Teile der Rohprodukte bei pH 5 und Zimmertemperatur mit Benzoylessigsäure zu kondensieren (72 Stunden). Aus der sirupösen Basenfraktion des Kondensationsversuches ließen sich keine kristallinen Basen, Hydrochloride oder Pikrate isolieren. Im Papierchromatogramm erschienen dieselben Zonen wie vor der Kondensation bis auf je eine sehr schwache Zone mit mittlerer Laufgeschwindigkeit (s.Tabelle 7, S.41).

Die Hydrierung des kristallinen Methosulfates in neutraler Lösung verlief erfolglos. Es konnte keine Wasserstoffaufnahme festgestellt werden. Auch eine Erhöhung der Hydriertemperatur der neutralen Lösung auf 50° führte zu keinem Ergebnis.

Die Versuche lassen erkennen, daß die Seitenkette eine einfache Dimerisierung der partiell hydrierten Base - wie sie beim Pyridin möglich ist - erschwert.

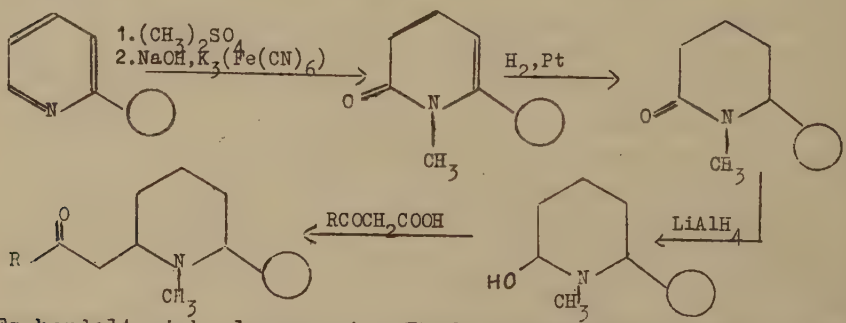


Welcher Art allerdings die offensichtlich eingetretenen Polymerisationen sind und inwieweit die funktionelle Hydroxygruppe in der Seitenkette dafür verantwortlich ist, kann nicht gesagt werden.

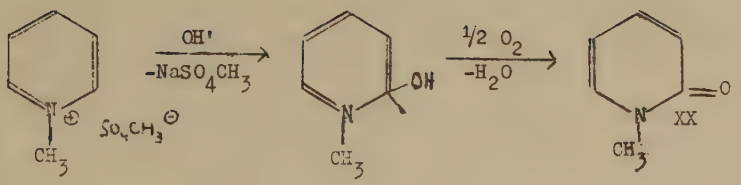
Als Ergebnis muß man festhalten, daß eine Aktivierung einer mit hydroxyhaltiger Seitenkette substituierten Pyridinbase durch partielle Hydrierung nicht gelang.

4. Oxydation zum α -substituierten Pyridon.

Auch der nächste Syntheseweg geht von einem Pyridinkern aus:



Es handelt sich also um eine Fünfstufenreaktion, deren erste beiden Stufen lange bekannte Reaktionen sind[34]. Es findet hierbei zunächst ein nucleophiler Angriff des OH^-Anions an der aktivierten C-2-Stellung statt. Die Oxydation stellt erst den zweiten Teilschritt dieser Reaktion dar:



Die Hydrierung des Pyridons kommt nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff zum Stillstand[35], da die säureamidartige Carbonylgruppe bei Atmosphärendruck nicht hydriert wird. Die Reduktion dieser Säureamidgruppe gelingt aber mit $LiAlH_4$[36]. Dabei entsteht das sehr reaktionsfähige 1-Methyl-2-hydroxy-piperidin, die tautomere Form des N-Methyl-valeraldehyds. Dieses vermag wiederum unter physiologischen Bedingungen mit einer β-Ketosäure zu kondensieren[36].

Vom wasserfreien Pyridin ausgehend konnte über das Methosulfat mit $K_3(Fe(CN)_6)$ und 50 proz. NaOH (Molverhältnis: 1:2:4) in 42%iger Ausbeute des N-Methylpyridon (XX) dargestellt werden, Man hydriert es dann in salzsaurer Lösung mit Pt bei Atmosphärendruck und erhielt N-Methyl-2-piperidon (XXI) als farblose Base vom Siedepunkt 96°_{12} in 73%iger Ausbeute.

Das N-Methyl-2-piperidon (XXI) konnte nun in ätherischer Lösung mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem N-Methyl-2-hydroxy-piperidin reduziert werden, das man, ohne es zu isolieren - nach Abdampfen des Äthers im Vakuum bei Wasserbadtemperaturen unter 15° - mit einer gepufferten wässrigen Lösung von Acetessigsäure 48 Stunden bei pH 7 und Zimmertemperatur reagieren ließ. Man gewann N-Methylisopelletierin (IX) in einer Ausbeute von 43 %. Es war mit dem im vorhergehenden Absatz beschriebenen identisch, Hydrochlorid und Pikrat ergaben keine Schmelzpunktsdepressionen. F. G a l i n o v s k y und Mitarb. haben im Gegensatz hierzu die Kondensation mit Acetondicarbonsäure durchgeführt.

Die beschriebene Reaktion wurde wieder auf das Pyridylpropanol-2 (X) übertragen. Da sich das Methosulfat nicht

kristallisieren ließ, wurde das kristalline bei 154° schmelzende Tosylat des Pyridyl-propanol-2 (XXII) hergestellt, welches in der Literatur noch nicht beschrieben ist. Bei der Umsetzung dieser Verbindung mit $K_3Fe(CN)_6$ und NaOH-Lösung bei Temperaturen unterhalb 5° konnten nach 5stündigem Stehen der Reaktionslösung nur 0,5% d.Th. Rohbasen mit Amylalkohol extrahiert werden.

Aus dem Rückstand der wässrigen Lösung wurden nach Abdampfen des Wassers 60% (bezogen auf die Ausgangsverbindung) durch Extraktion des Rückstandes mit Chloroform extrahiert.

Die papierchromatographische Untersuchung zeigte jeweils nur geringe Anteile tertiärer Basen. Wenn man nun das Tosylat mit 10%iger NaOH-Lösung 5 Stunden lang stehen ließ, so hatte der Rückstand dieser Lösung dasselbe Aussehen und zeigte papierchromatographisch das gleiche Verhalten, so daß also nicht das gesuchte Produkt entstanden sein konnte. Es wurden fernerhin Versuche mit einer Reaktionsdauer von 1/4 Stunde , 2 Stunden, 4 Stunden und 16 Stunden und ein weiterer Versuch bei 60° (5-stündige Reaktion) durchgeführt, die ebenfalls nicht zum Ziel führten.

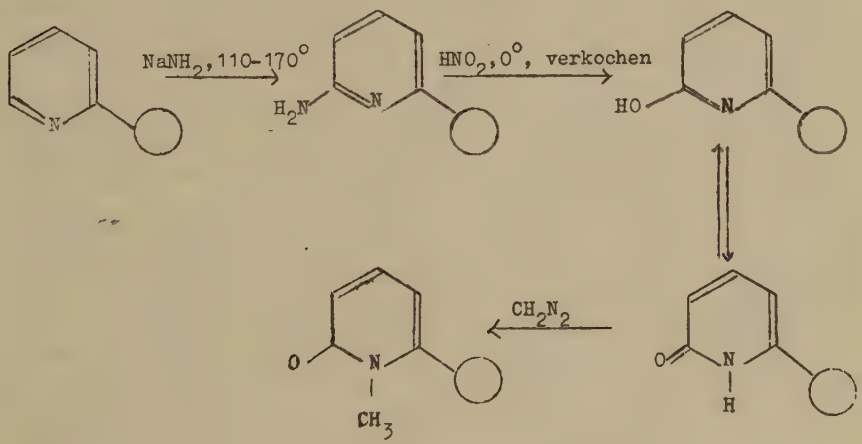
Um die eventuell für das Mißlingen der Reaktion verantwortliche Hydroxygruppe auszuschalten, wurde versucht, einmal die O-Benzylverbindung und zum andern die Ketoverbindung anstelle des α-Pyridyl propanols (X) mit $K_3Fe(CN)_6$ zu oxydieren. Die Verätherung einer alkoholischen Gruppe in einem Molekül, das gleichzeitig eine basische Gruppe enthält, stößt auf Schwierigkeiten. Es wurden in der Literatur keine Verätherungen der Hydroxygruppe nach üblichen Verfahren an Molekülen mit basischer Funktion gefunden. Für die Benzylierung wurde nach dem Verfahren von C.H. B r e w s t e r[37] gearbeitet, das allerdings für die Synthese benzylierter Phenole beschrieben ist. Durch 5stündiges Kochen von Pyridyl-propanol-2 mit einem Überschuß Benzylchlorid und pulverisiertem KOH in absolutem Benzol wurde in mäßiger Ausbeute (10% d.Th.) der O-Benzyläther des α-Pyridin-propanol-2 in Form seines Pikrates (XXIII) erhalten. C,H und N-analyse stimmten innerhalb der Fehlergrenzen mit den berechneten Werten überein. Ein Versuch, den Benzyläther durch Reaktion des Natrium-pyridyl-propylates-2 mit Benzylchlorid in Toluol zu gewinnen, scheiterte.

Chromsäureoxydation nach den Angaben von M e i s e n h e i m e r und M a h l e r[26] führte mit besserem Erfolg zu einer Ausschaltung der Hydroxylfunktion. Es entstand das Pyridyl-propanon-2 (Xa) als farblose Base vom Siedepunkt 94°-96°_{12mm} mit 48%iger Ausbeute.

Dieses α-Pyridyl-propanon-2 wurde in der beschriebenen Weise mit NaOH und $K_3(Fe(CN)_6)$, jedoch ebenfalls ohne Erfolg, umgesetzt.

5. Aminierung nach Tschitschibabin

Obwohl die Darstellung des N-Methylpyridons mit $K_3(Fe(CN)_6)$ sehr einfach ist, hat dieses Verfahren noch keinen weiteren Anwendungsbereich für die Synthese substituierter Pyridone, z.B. des 1,6-Dimethylpyridon-2, gefunden. Wohl aber wurden solche Verbindungen über eine nucleophile 2-Substitution durch Aminierung nach T s c h i t s c h i b a b i n bereitet.



Die besten Ausbeuten bei der Synthese des 2-Aminopyridin (XXIV) werden erhalten, wenn man wasserfreies Pyridin mit 1,2 Mol/Mol Natriumamid in Dimethylanilin 8 Stunden lang auf 110° erhitzt[38]. Das mit 80% Ausbeute gebildete α-Aminopyridin kann

man mit einer Ausbeute von 50% d.Th. bei 0° diazotieren und verkochen[39].

α-Hydroxy-pyridin (XXV) liegt in 2 tautomeren Formen vor, reagiert also teilweise wie ein Phenol, teilweise auch wie ein Säureamid. So kann man durch Methylierung mit Diazomethan das 2-Methoxypyridin gewinnen[40]. Bei der Methylierung mit Dimethylsulfat in siedendem Methanol aber erhält man mit einer Ausbeute von 75% d.Th. das N-Methylpyridon-2 (XX), also das Methylierungsprodukt der zweiten tautomeren Form[41]. Dessen Hydrierung, Reduktion und anschließende Kondensation mit Acetessigsäure führt in der im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Reaktionsfolge zum N-Methylisopelletierin(IX).

Die Schwierigkeit einer Übertragung dieses Syntheseweges auf eine Pyridinbase mit hydroxyl-substituierter Seitenkette liegt bereits im ersten Teilschritt, der Aktivierung des sekundären C-6-Atoms. Da die Hydroxygruppe der Seitenkette sofort mit Natriumamid unter Ammoniakentwicklung reagieren muß, wurde zunächst durch 1 1/2stündiges Kochen von Pyridyl-propanol-2 (X) mit der berechneten Menge Natrium im Lösungsmittel[+] das Natriumalkoholat dargestellt, das dann mit Natriumamid zur Reaktion gebracht wurde.

Hierbei trat bereits in siedendem Toluol (110°) bei der Reaktion des Natriumalkoholates der Base mit 1,2 Mol pulverisiertem Natriumamid heftige Amoniakentwicklung auf. Nach vierstündiger Versuchsdauer wurde der Rückstand papierchromatographisch untersucht, wobei 3 Zonen von tertiären Basen sichtbar wurden. (Das Ausgangsprodukt, Pyridyl-propanol-2, fehlte). Die Destillation des Rückstandes im Vakuum ergab mit 22%iger Ausbeute ein Destillat, das in einem weiten Bereich ($Sdp._{12}$ 180-200°) siedete und papierchromatographisch nicht einheitlich war (2 Zonen, Tabelle 7, Seite 41). Dieses Destillat reagierte mit HNO_2 bei -5° - 0° ebensowenig wie das Rohprodukt. Im Reaktionsprodukt der Diazotierung wurden papierchromatographisch nur dieselben Basen wie vor der Reaktion nachgewiesen.

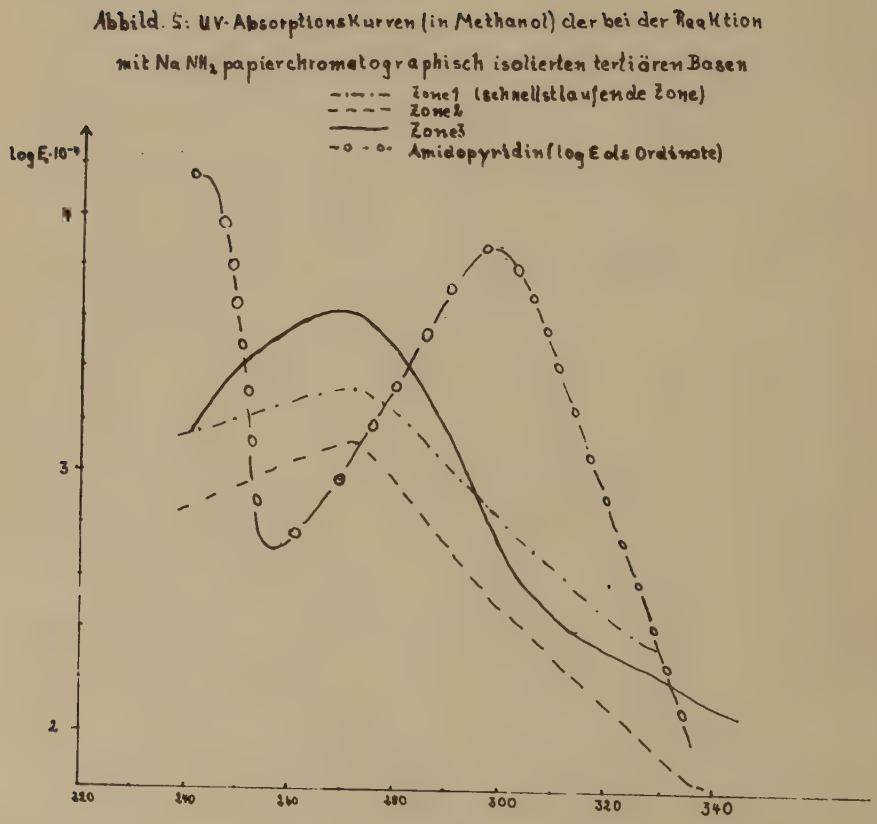
[+] Es wurde jeweils in dem Lösungsmittel gearbeitet, bei dem die nachfolgende Reaktion durchgeführt wurde.

Verlängerung der Reaktionsdauer auf 10 Stunden oder Änderung des molaren Verhältnisses $NaNH_2$: Base (4 : 1) führten zu keinem anderen Ergebnis. Auch war eine Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Verwendung von siedendem Xylol ohne Erfolg. Ein Versuch bei 110° in Dimethylanilin[38] als Lösungsmittel war ebenso erfolglos.

Eine papierchromatographische Untersuchung sollte nun Aufschluß darüber geben, ob eines der entstandenen Reaktionsprodukte die Struktur eines substituierten α-Aminopyridins (XXIV) haben könnte. Zu diesem Zweck mußten die einzelnen Zonen der tertiären Basen in einem geeigneten Lösungsmittel UV-spektroskopisch untersucht und die aufgenommenen Kurven mit denen von α-Aminopyridin verglichen werden. Das Rohbasengemisch wurde an einer kleinen Säule mit saurem Kieselgel gereinigt. Der Rückstand der Eluate enthielt noch alle Zonen tertiärer Basen, die schon in der Rohbase vorhanden waren. Er wurde mit dem Lösungsmittelsystem tert-Amylalkohol-10 proz. Ameisensäure 6 Tage lang absteigend chromatographiert, die einzelnen Zonen an schmalen Streifen mit Munier-Reagens[28] sichtbar gemacht und aus dem restlichen Bogen herausgeschnitten; sie wurden dann mit heißem Methanol eluiert und in Methylenchlorid aufgenommen. Die UV-spektroskopische Untersuchung ergab für alle drei Zonen Maxima bei 271 mμ während die Maxima für α-Aminopyridin bei 240 und 300 mμ[42] liegen (Abbild.5). Es ist also durch diese Untersuchung ausgeschlossen, daß eine der entstandenen Basen ein substituiertes α-Aminopyridin darstellt. Das Pyridyl-propanol-2 mußte analog dem α-Picolin ein Maximum etwa bei 260 mμ haben.

Schließlich wurde noch das 2-Äthylpyridin nach Tschitschibabin umgesetzt. Im Gegensatz zum Pyridyl-propanol-2 (X) reagierte es unterhalb 140° kaum mit $NaNH_2$. Auch in Dimethylanilin bei 170° konnte das bisher noch nicht in der Literatur beschriebene 6-Amino-2-äthylpyridin als farblose Base (XXVI) vom Siedepunkt 105° - 106°$_{12}$ nur in einer Ausbeute von 15% gewonnen werden. Die Base konnte durch Diazotieren und Verkochen in das feste bei 103° schmelzende 6-Hydroxy-2-Äthyl-pyridin (XXVII) mit 51 % Ausbeute umgewandelt werden, dessen Analysenwerte richtig waren.

Abbild. 5: UV-Absorptionskurven (in Methanol) der bei der Reaktion mit $NaNH_2$ papierchromatographisch isolierten tertiären Basen



Das IR-Spektrum des 2-Hydroxy-6-äthylpyridens zeigt eine starke C-O-Bande bei 1665 cm^{-1}. Dieses deutet darauf hin, daß in dem tautomeren Gleichgewicht die Säureamid-Komponente vorherrscht.

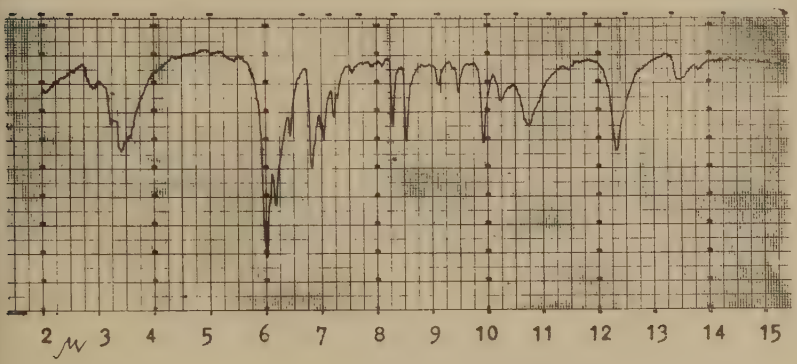


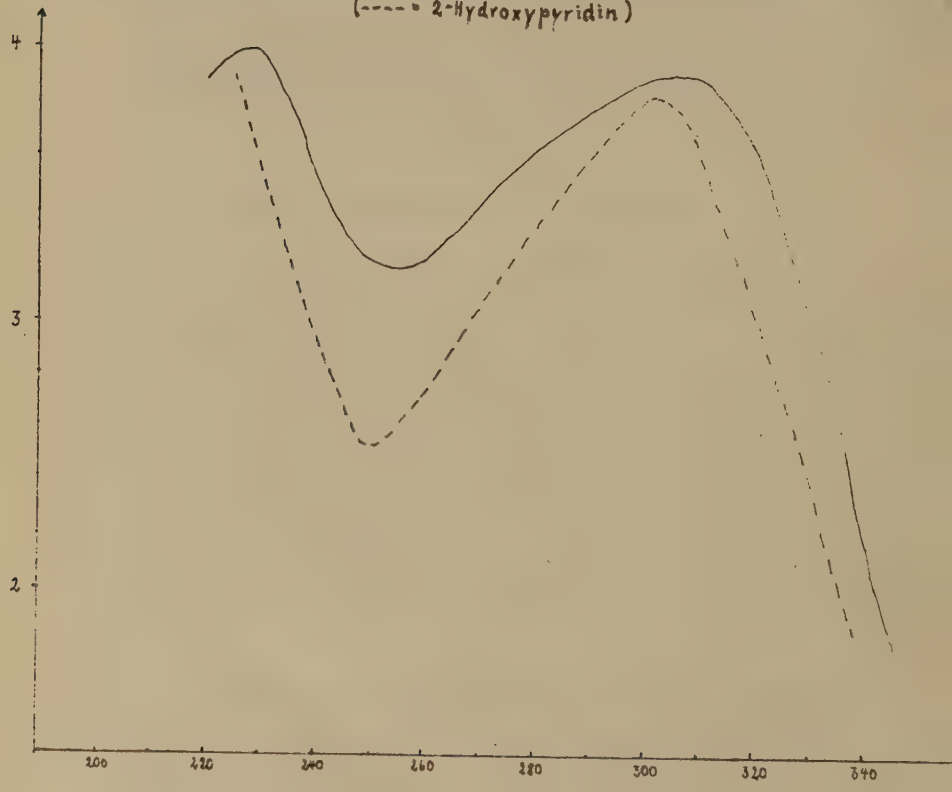
Abb. 6: IR-Spektrum des 2-Hydroxy-6-äthyl-pyridins

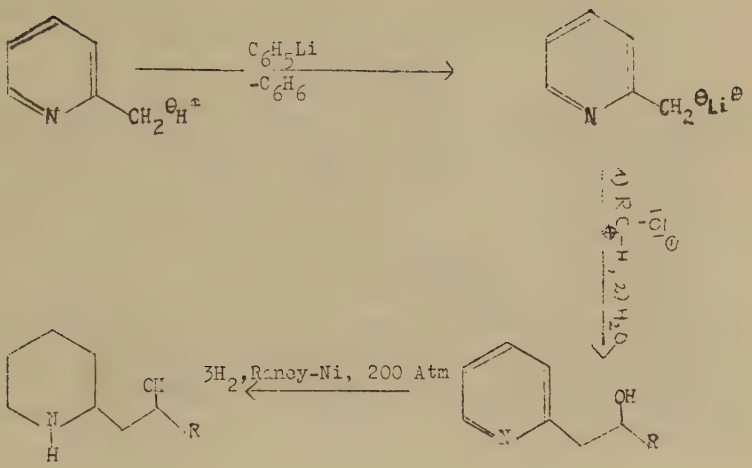
Im UV-Spektrum (gemessen in Methanol) liegen die Maxima bei 228 und 304 mμ (Abb.7). Es gleicht dem Spektrum des 2-Hydroxy-pyridins (XXV). Wenn also durch die Seitenkette die Aminierung wohl auch erschwert wird, so zeigt doch die Isolierung des erwarteten Aminierungsproduktes und der völlig andere Reaktionsverlauf, daß die funktionelle OH-Gruppe letztlich für das negative Ergebnis beim Pyridyl-propanol-2 (X) entscheidend ist. Wie sich zeigt, wird durch die Hydroxygruppe die Reaktion schon bei relativ niedriger Temperatur in eine falsche Richtung gelenkt, so daß auch die Aminierung nach Tschitschibabin keine Möglichkeit der Aktivierung des sekundären C-6-Atoms eröffnet.

6. Aktivierung durch lithium-organische Synthese.

Die Darstellung monosubstituierter Sedumalkaloide aus α-Picolyl-lithium und einem Aldehyd ist bereits besprochen worden. Durch Druckhydrierung der Kondenstationsprodukte entstehen die gewünschten Verbindungen:

Abbild 7: UV-Spektrum des 2-Hydroxy-6 Äthyl pyridins (—) in Methanol
(----- 2-Hydroxypyridin)

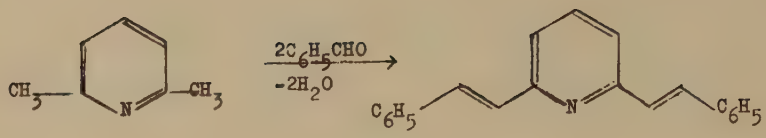




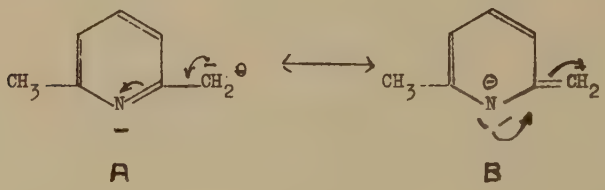
Dieser Syntheseweg unterscheidet sich in mehreren Punkten von den in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen. Es wird nicht der Pyridinkern, sondern das Kohlenstoffatom eines Methylsubstituenten aktiviert. Die Aktivierung erfolgt hier durch einen elektrophilen Angriff, d.h. er setzt an einem negativierten Kohlenstoffatom ein. Ein Aldehyd vermag nun unter Aufrichtung seiner Carbonyl-Doppelbindung mit dem Picolyl-Anion zu reagieren.

Dieser Weg könnte nun eine weitere Möglichkeit eröffnen, in spezifischer Synthese zu unsymmetrisch disubstituierten Verbindungen zu gelangen, wobei allerdings nur der entstandene Substituent in beiden Seitenketten verschieden ist, nicht aber die funktionelle Gruppe.

2,6-Dimethylpyridin führt bei direkter Kondensation mit Benzaldehyd leicht zu disubstituierten Verbindungen. B. S c h u s t e r[43)] berichtet von einer Synthese des Distyrylpyridins aus 2,6-Dimethylpyridin und Acetaldehyd durch Kondensation bei 225° mit $ZnCl_2$.



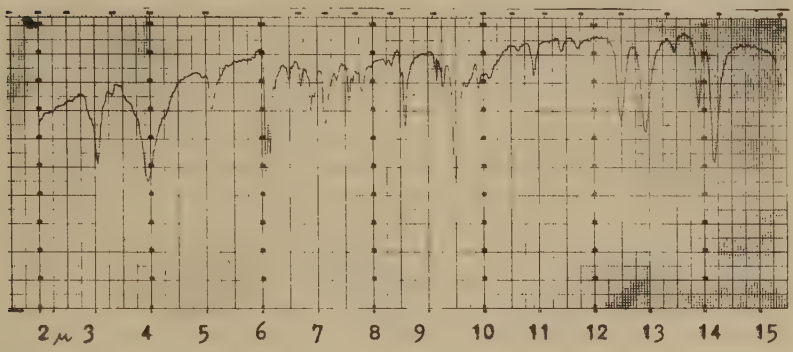
Im Gegensatz hierzu muß bei einer Li-organischen Synthese immer Monosubstitution eintreten, da die Reaktion nämlich über eine negative Carbeniatform mit A und B als wichtigsten mesomeren Grenzstrukturen verläuft.



Es ist aber unmöglich, sich einen gleichzeitigen Angriff des Lithiums auf beide Methylgruppen vorzustellen, da sich keine entsprechenden mesomeren Grenzstukturen (Dicarbeniatform) ausbilden können (aus elektrostatischen Gründen).

In guter Übereinstimmung mit den Erwartungen gelang es, aus 1 Mol Lutidin, 1 Mol Lithiumphenyl und 1,1 Mol Benzaldehyd mit 28% Ausbeute das 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl)äthyl-pyridin (XXVIII) zu gewinnen. Es wurde als kristalline Base, als Hydrochlorid und als Pikrat identifiziert. Seine Analysendaten stimmten gut mit den berechneten überein. Auch bei der Kondensation mit 2 Mol Benzaldehyd oder mit einem Mol Benzaldehyd und einem Mol Acetaldehyd entstand nur die Base XXVIII. Offenbar reagiert also Benzaldehyd sehr viel schneller als Acetaldehyd. Im IR-Spektrum des Hydrochlorides findet man u.a. eine Bande bei 2530 cm^{-1}, die für die (NR_3H) Gruppierung

charakteristisch ist (Abbild.8). Bei 210 und 273 mμ(gemessen in Methanol) treten Maxima im UV-Spektrum auf (Abbild.9).

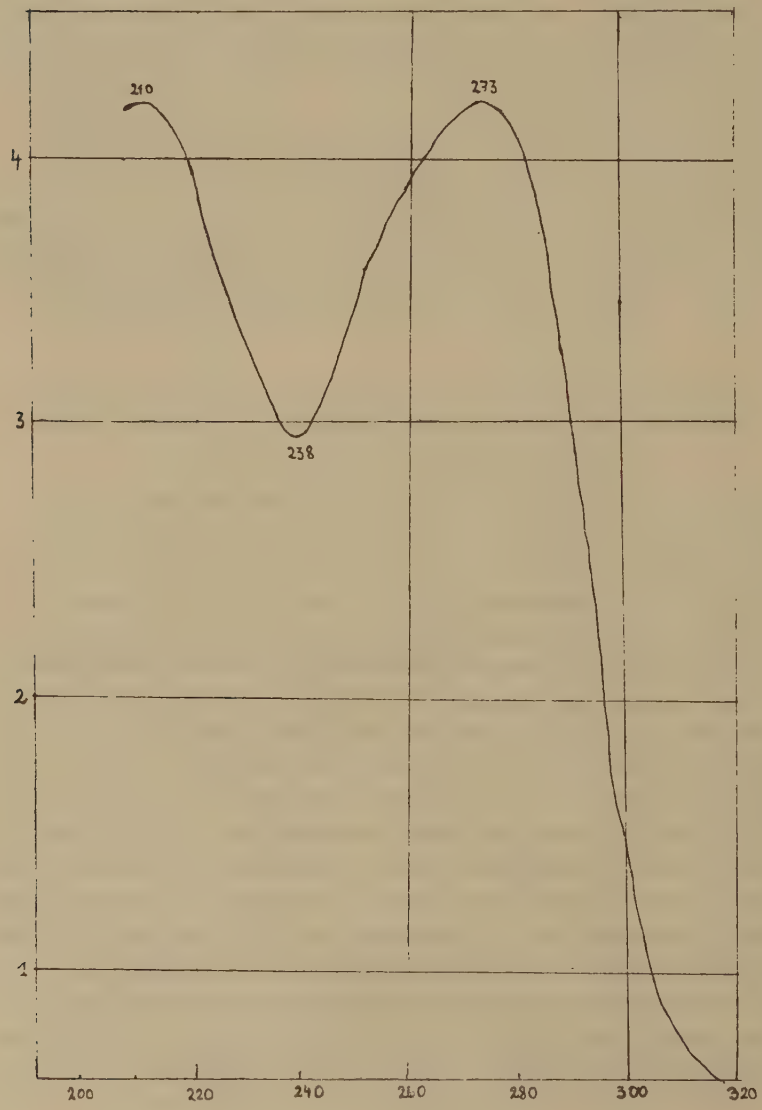


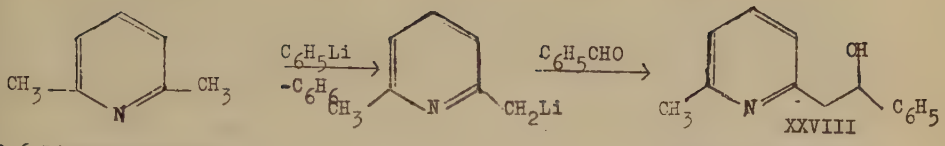
Abbild.8: IR-Spektrum des 6-Methyl-2-(Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridins (XXVIII)

Dieser Reaktionsverlauf stimmt mit den Beobachtungen von T a l l e n t und H o r n i n g [44] überein, die aus 2,6-Lutidin Lithiumphenyl und Acetaldehyd mit 10% Ausbeute das 6-Methyl-2-(2-hydroxy-propyl)-pyridin (XXX)[44] gewannen. Man konnte die Verbindung (XXVIII) in das Tosylat (XXIX) überführen und durch dessen Hydrierung bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur die bei 87° schmelzende N-methylierte Piperidinbase (XIII) synthetisieren, deren Analysendaten ebenfalls mit den berechneten übereinstimmten.

Die Aktivierung der zweiten Methylgruppe mit Lithiumphenyl stößt auf ähnliche Schwierigkeiten, wie sie schon bei der Disubstitution besprochen worden sind. Da die Hydroxygruppe leichter negativiert werden kann als die Methylgruppe, wird sich zunächst durch Einwirkung von Lithiumphenyl das in Äther unlösliche Li-alkoholat bilden. Aus elektrostatischen Gründen kann sich nicht leicht in demselben Molekül eine Grenzstruktur mit einer zweiten negativen Ladung ausbilden, die für einen elektrophilen Angriff notwendig ist.

Abbild 9: UV-Absorptionsspektrum (in Methanol) des 6-Methyl-2-(2 hydroxy-2 phenyl-äthyl)-pyridins

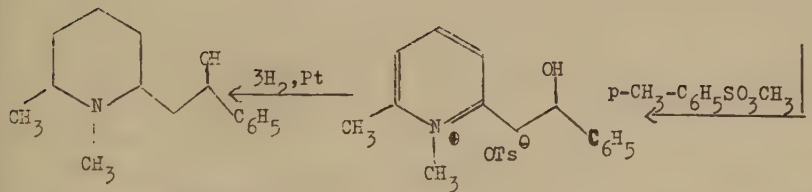




2,6 Dimethylpyridin

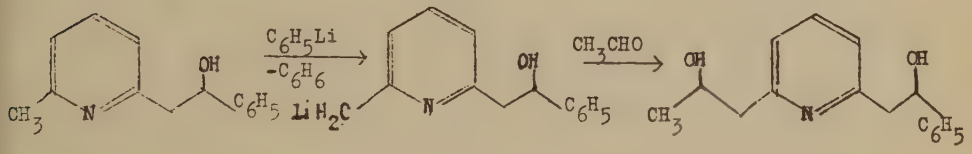
XXVIII

6-Methyl-2(2 hydroxy-2-phenyl)-äthyl-pyridin



1,6-Dimethyl-2-(2-hydroxy-2-phenyl -äthyl)-piperidin s. S.15

Die Versuche, 1 Mol der Base XXVIII mit 2 Mol Lithiumphenyl und 1,1 Mol Acetaldehyd in ätherischer Lösung umzusetzen, scheiterten erwartungsgemäß, selbst wenn man die Reaktionsdauer auf 5 Stunden verlängerte. Es fiel sofort das Lithiumalkoholat aus, das in Suspension nicht mit dem Aldehyd reagierte. Fast unverändert wurde die Ausgangsbase wiedergewonnen.



Es gab zwei Möglichkeiten, durch Veränderung der Reaktionsbedingungen eine Kondensation zu ermöglichen. Zunächst einmal konnte man durch Wahl eines höher siedenden Lösungsmittels bei höherer Temperatur arbeiten. Versuche mit Benzol-Äther 1:1 und mit Dibutyläther, die eine mehrstündige Reaktion bei 60 bzw. 120° ermöglichten, führten nicht zum Erfolg. Es konnte auch in diesen Fällen lediglich das Ausgangsprodukt wiedergewonnen werden.

Eine zweite Möglichkeit besteht darin, die OH-Gruppe durch Veresterung oder Verätherung zu schützen. Der durch Acetylierung erhaltene Ester gab bei Zugabe zu überschüssigem Lithium-phenyl - entsprechend der Grignard-Reaktion - ein mit der Acetoxy-Gruppe gebildetes schwer lösliches Produkt. Dieses reagierte nicht mit Benzaldehyd, so daß nach der Aufarbeitung lediglich die Hydroxybase XXVIII zu isolieren war.

Es war nicht möglich, mit Benzylchlorid und KOH den Benzyläther zu erhalten. Auch eine Synthese nach W i l l i a m s o n (Na-alkoholat und Benzylchlorid in Toluol) gelang nicht, so daß Kondensationsversuche mit dem Benzyläther nicht unternommen wurden.

VI. Diskussion der Versuchsergebnisse

Wie die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen, ist es leicht, unsubstituiertes Piperidin oder Pyridin in der Nachbarstellung zum Stickstoff für die Einführung einer 2-Hydroxy-2-alkyl(aryl)-Seitenkette zu aktivieren. Die Dehydrierung des Piperidins zum Δ1-Piperidin ist die einfachste Möglichkeit. Dieses kann in verdünnter Lösung mit β-Ketosäuren zu den monosubstituierten Sedumalkaloiden kondensieren. Auch partielle Hydrierung des N-Methyl-pyridyl-methosulfats führt zum N-Methyl-Δ2-piperidein.

Durch Oxydation des N-Methyl-pyridyl-methosulfats mit $K_3[Fe(CN)_6]$ gelangt man zum N-Methylpyridon (XX) das durch Hydrieren und anschließende Reduktion mit $LiAlH_4$ zum N-Methyl-2-Hydroxy-piperidin umgewandelt werden kann, dem Hydrat des Δ1-Piperideins (VI), das mit β-Ketosäuren ebenfalls zu monosubstituierten Sedumalkaloiden führt. Auch durch Aminierung des Pyridins nach T s c h i t s c h i b a b i n, Diazotieren, Verkochen und N-Methylierung des so entstandenen α-Pyridons kommt man zum N-Methylpyridon (XX), das in gleicher Weise weiterreagieren kann.

Einen weiteren Weg, zu monosubstituierten Sedumalkaloiden zu gelangen, eröffnet die lithiumorganische Synthese. Die aus α-Picolin, Lithiumphenyl und einem Aldehyd gewonnenen

Pyridinbasen können durch Hydrieren in monosubstituierte Sedumalkaloide überführt werden. Aus 2,6 Dimethylpyridin Lithiumphenyl und Benzaldehyd erhält man jedoch eine Pyridinbase mit nur einer Seitenkette.

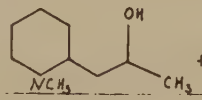
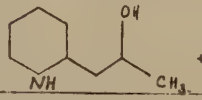
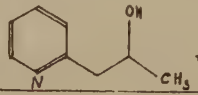
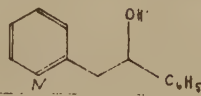
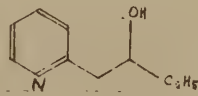
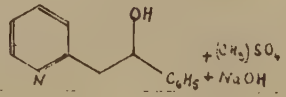
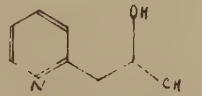
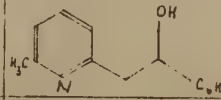
Während es also sehr leicht gelingt, unsubstituiertes Piperidin oder Pyridin am C-2-Atom zu aktivieren und anschließend zu kondensieren, stößt die Aktivierung bei einer bereits am C-6-Atom substituierten Base mit hydroxyl-haltiger Seitenkette auf Schwierigkeiten. Es gelang in keinem Falle, eine der beschriebenen Reaktionen auf eine solche Base zu übertragen, um somit in einem übersichtlichen Verfahren die ganze Reihe der disubstituierten Sedumalkaloide darstellen zu können.

Tabelle 7 zeigt eine Zusammenfassung der papierchromatographischen Untersuchungsergebnisse aller Reaktionen. Man sieht, daß in keinem Falle die Base nach der versuchten Aktivierung in der gewünschten Weise weiterreagierte.

Neben den Befunden der Papierchromatographie zeigten auch die präparativen Untersuchungen, daß in keinem Fall die Aktivierung gelang. Bei den Reaktionen 1 und 5 konnten die kristallinen Ausgangsprodukte zurückgewonnen werden, während bei der Reaktion 3 überhaupt nur 0,5% der berechneten Menge mit organischem Lösungsmittel extrahiert werden konnten. Bei Reaktion 4 konnte UV-spektroskopisch bewiesen werden, daß die entstandenen Basen nicht die gesuchten Aminierungsprodukte sein konnten. Bei der Reaktion 2 schließlich entstanden nur harzartige Produkte bei der Aktivierungsreaktion. In keinem Fall konnte ein kristallisiertes Derivat der an der gewünschten Stelle aktivierten Verbindung oder seines Kondensationsproduktes isoliert werden.

Die Gründe hierfür sind bei der Reaktion V, der lithiumorganischen Synthese, leicht einzusehen. Der elektrophile Angriff des Lithiums auf das 6-Methyl-2(2-hydroxy-2-phenyl- äthyl)-pyridin findet ein stark negativiertes Sauerstoffatom. Es wird also zunächst ein Alkoholat mit einer negativen Ladung im Molekül entstehen, wodurch die Ausbildung einer weiteren negativen Ladung an dem zu kondensierenden Kohlenstoffatom erschwert ist.

Tabelle 7 R_s-Werte sekundärer und tertiärer Basen bei Syntheseversuchen disubstituierter Sedumalkaloide

Nr. des Versuches	R_s-Werte der Ausgangssubstanzen	Reaktion	R_s-Werte der Reaktionsprodukte	Art der Kontrollreaktion	R_s-Werte nach der Kontrollreaktion
Ia	0,7	 + $(CH_3COO)_2Hg$	0,3 ; 0,7	Kondensation des Reaktionsproduktes mit Benzoylessigsäure	0,3 ; 0,7
Ib	1	 + $(CH_3COO)_2Hg$	1,0 ; 0,8 ; 0,7	" " "	1,0 ; 0,8 ; 0,7
IIa	0,76	 + $(CH_3)_2SO_4$ + 2 H_2	0,15 ; 0,3 ; 1,4	" " "	0,15 ; 0,3 ; 1,4
IIb		 + $(CH_3)_2SO_4$ + 2 H_2	0,05 ; 0,1 ; 1,2 ; 1,4	" " "	0,05 ; 0,1 ; 1,2 ; 1,4
III	0,75	 + $(CH_3)_2SO_4$ + NaOH + $K_3Fe(CN)_6$	0,15 ; 0,4	 + $(CH_3)_2SO_4$ + NaOH	0,15 ; 0,4
IV	0,75	 + $NaNH_2$	0,1 ; 0,25 ; 0,3	Diazotieren und Verkochen	0,1 ; 0,25 ; 0,3
V	0,95	 + C_6H_5Li + CH_3CHO	0,95 ; 02 ; 1,5	———	———

Weniger leicht ist eine Erklärung für das Mißlingen der Reaktionen II-IV zu finden. Bei der Aminierung nach T s c h i t s c h i b a b i n hat sich gezeigt, daß nicht der Substituent, sondern die funktionelle Gruppe in der Seitenkette hierfür verantwortlich ist, da zwar das 2-Äthyl-pyridin am C-6-Atom aminiert werden kann, nicht aber das Pyridyl-propanol-2. Es ist anzunehmen, daß auch bei den anderen Reaktionen die Hydroxygruppe Nebenreaktionen bewirkt und somit die Aktivierung scheitern läßt.

Die Dehydrierung des N-Methylpiperidins wird dagegen durch jeden α-ständigen Substituenten in die falsche Richtung gelenkt, da nach Leonard[29,30] die Ausbildung der Doppelbindung bevorzugt zum tertiären C-Atom erfolgt. Hier ist also im Gegensatz zu den anderen Reaktionen nicht die funktionelle Gruppe der Seitenkette , sondern schon ihr Vorhandensein für das Mißlingen der Aktivierung verantwortlich zu machen.

Da alle über das Pyridinderivat verlaufenden Synthesen (II-V) unphysiologisch sind, lassen sich für die Diskussion der Biogenese disubstituierter Sedumalkaloide lediglich die Ergebnisse der Reaktion 1 auswerten. Aus ihnen geht hervor, daß eine Dehydrierung in 1,2 Stellung weder an einem 6-substituierten sekundären, noch an einem tertiären Piperidinderivat möglich ist. Der Biogeneseweg 3 (S. 4), die Synthese disubstituierter Basen durch Aktivierung monosubstituierter Verbindungen, wird also ausgeschlossen.

Das gleichzeitige Auftreten mono- und disubstituierter Alkaloide in Lobelia inflata und Sedum acre kann danach nur so erklärt werden, daß aus Lysin sowohl eine "Lysineinheit mit einem aktiven Ende", der δ-Aminovaleraldehyd, als auch eine "Lysineinheit mit zwei aktiven Enden", Glutardialdehyd, in der Pflanze gebildet werden, die beide mit β-Ketosäuren bzw. β-Ketosäuren und Methylamin nach Art einer Mannich-Kondensation reagieren können.

Zusammenfassung

1. Es wurden Synthesemöglichkeiten für die in Lobelia inflata und Sedum acre vorkommenden, am α-C-Atom monosubstituierten Piperidin-Alkaloide untersucht. Hierbei wurden Isopelletierin (IV) (8-Methyl-norlobelon), 8-Äthylnorlobelon (VII) und 8-Phenylnorlobelon (VIII) (S.9) durch Kondensation von Δ1-Piperidein mit Acetessigsäure, Propionylessigsäure, bzw. Benzoylessigsäure in verdünnter wässr.,gepufferter Lösung bei 20° dargestellt. Für die Bildung des Isopelletierins wurden bei pH 11 die besten Ausbeuten erhalten. Es wurde gefunden, daß die Ausbeuten bei gleichen Reaktionsbedingungen in der Reihenfolge der Kondensation mit Acetessigsäure, Propionylessigsäure und Benzoylessigsäure zunehmen. Temperaturerhöhung um je 10° erbrachte bei der Isopelletierin-Bildung zwar eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit auf jeweils das Doppelte bis Dreifache, aber gleichzeitig auch infolge von Sekundärreaktionen eine Verminderung der Ausbeute. Die Mannich-Kondensationen des α-Tripiperideins (VI) mit Acetessigsäure bzw. mit Benzoylessigsäure in konzentrierter methanolischer Lösung führte auch zu schlechteren Ausbeuten.

2. Die dargestellten sekundären Piperidinbasen mit einer Seitenkette wurden papierchromatographisch mit dem Basenextrakt von B. Franck[9] aus Sedum acre verglichen. Hierbei konnte Isopelletierin nachgewiesen werden, während man die anderen,nach biogenetischen Überlegungen durchaus denkbaren Basen ausschließen konnte.

3. Es wurden aus der Literatur bekannte Synthesewege geprüft, die es ermöglichen, das unsubstituierte Pyridin oder Piperidin am C-2-Atom so zu aktivieren, daß die aktivierte Verbindung mit β-Ketosäuren zu monosubstituierten Sedum-Alkaloiden kondensiert werden kann. Außer der in 1) und 2) besprochenen partiellen Dehydrierung des Piperidins (a) wurden untersucht:

b) Partielle Hydrierung des N-Methyl-pyridyl-methosulfats und Kondensation des erhaltenen 1-Methyl-Δ^2piperideins mit β-Ketosäuren.

c) Oxydation des N-Methyl-pyridyl-methosulfats zum N-Methyl-2-pyridon (XX), dessen Hydrierung zum N-Methylpiperidon (XXI) und Reduktion zum reaktionsfähigen 1-Methyl-2-hydroxy-piperidin. Dieses vermag mit β-Ketosäuren zu monosubstituierten Sedumbasen zu kondensieren.

d) Aminierung des Pyridins, Diazotieren und Verkochen zum 2-Hydroxy-pyridin, das zu dem unter c) beschriebenen 1-Methyl-2-pyridon umgewandelt werden kann. Es konnte auf diese Weise das noch nicht in der Literatur beschriebene 2-Äthyl-6-hydroxy-pyridin (XXVII) gewonnen werden.

4. Aus Picolin und Phenyllithium konnten mit Acetaldehyd, Propionaldehyd und Benzaldehyd monosubstituierte Pyridinalkohole dargestellt werden, deren Hydrierung zu 8-Methyl-norlobelol (III), 8-Äthyl-norlobelol (XI) und 8-Phenyl - lobelol (XII) führte.(S.14) Durch Chromsäureoxydation können diese Basen in die entsprechenden Ketoverbindungen überführt werden. Die Ausbeuten der Gesamtreaktionen liegen in der gleichen Größenordnung wie bei der in Pkt. 1) beschriebenen Synthese unter zellmöglichen Bedingungen.

Aus 2,6 Dimethylpyridin und Lithiumphenyl konnte mit Benzaldehyd nur das monosubstituierte 6-Methyl-2(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridin (XXVIII) in einer Ausbeute von 28% d.Th. isoliert werden, das sich über das Tosylat zum 1,6 Dimethyl-2(2-hydroxy-2-phenyl-äthyl)-piperidin (XIII) hydrieren läßt.

5. Es wurde versucht, die unter 3) beschriebenen Möglichkeiten der α-C-Aktivierung auf bereits monosubstituierte Piperidin- und Pyridinbasen zu übertragen und in direkter Synthese die ebenfalls in Lobelia inflata und Sedum acre vorkommenden unsymmetrisch disubstituierten Piperidinbasen

darzustellen. Dazu wurde die partielle Dehydrierung (3a) mit Quecksilber-II-acetat durchgeführt. Die in 3b-3d beschriebenen Reaktionen wurden auf das Pyridyl-propanol-2 (X) übertragen. Es konnte in keinem Fall eine kristallisierte Base gewonnen werden; auch vielfältige Änderungen der Reaktionsbedingungen (Temperaturerhöhung, Änderung der Reaktionsdauer; Ausschaltung der Hydroxylfunktion) waren vergeblich. Ein Versuch, das in Pkt. 4 beschriebene 6-Methyl-2-(2-hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridin mit Lithiumphenyl und Acetaldehyd zur disubstituierten Pyridinbase zu kondensieren, scheiterte ebenfalls.

6. Als Ergebnis kann festgestellt werden, daß die Aktivierung einer Pyridin- oder Piperidinbase durch eine schon vorhandene hydroxylhaltige Seitenkette unterbunden wird. Es werden die bei den untersuchten Reaktionen verschiedenen Gründe diskutiert.

7. Da es nach diesen Untersuchungen nicht möglich erscheint, eine am C-6-Atom monosubstituierte Piperidinbase unter zellmöglichen Bedingungen am C-2 zu aktivieren, kann gefolgert werden, daß die Pflanze nicht auf diese Weise disubstituierte Sedumalkaloide mit zwei Seitenketten biosythetisch aus Piperidinalkaloiden mit nur einer Seitenkette darstellen kann. Es käme dafür dann nur die direkte Synthese dieser Basen aus dem zellmöglichen Glutardialdehyd ("Lysineinheit mit zwei aktiven Enden"), Methylamin bzw. Ammoniak und einer Ketosäure in Frage.

Beschreibung der Versuche

Folgende Lösungsmittelsysteme wurden für die chromatographischen Trennungen verwandt (Rundfilterchromatogramme):
I. für tertiäre Basen: 10 proz. Ameisensäure-t-Amylalkohol 1:1
II. für sekundäre Basen: 1 proz. Ameisensäure-n-Butanol-n-Dibutyläther 3:2:1

Es wurde mit 0,5 m K_2PO_4-Lösung gepuffertes Chromatographiepapier (Schleicher u. Schüll 2043b) benutzt. Die Chromatogramme tertiärer Basen wurden nach M u n i e r und M a c h e b e u f [28], die sekundärer Basen nach R e i n d e l - H o p p e [27] entwickelt. Die RsWerte tertiärer Basen beziehen sich auf Sedamin, sekundärer Basen auf Sedridin. Sämtliche Schmelzpunkte (Korr.) wurden auf dem Kofler-Heizblock, die IR-Aufnahmen im Perkin-Elmer-Spektographen (Modell 21) und die UV-Aufnahmen im Carl-Zeiß-Spektralphotometer PMQII durchgeführt.

Polarographische Analyse des α-Tripiperideins

50 mg α-Tripiperidein in 2 ccm Methanol und 8 ccm 0,05 molarer wässriger Tetraäthylammoniumjodidlösung wurden mit dem Polarographen Radiometer Copenhagen PO3m analysiert. Die Tropfgeschwindigkeit an der Quecksilber-Tropfelektrode betrug 1 Tropfen/2 Sek. (Einstellung des Current Multiplier 500, Amplifier Sensitivity 70). Es wurde ein Halbstufenpotential von 1,5 V gemessen.

Isopelletierin: Isopelletierin wurde in Anlehnung an die Arbeiten von C. S c h ö p f [12] u. Mitarb. aus 4 g (0,05 Mol) α-Tripiperidein (VI)*) und einer Acetessigsäurelösung, die durch fünfstündige Reaktion von 10g Acetessigester (0,08 Mol) in 2 1/2% KOH-Lösung [19] bereitet war, dargestellt. Nach 72-stündigem Stehen in 1L Pufferlösung vom pH 4 (Citronensäurepuffer nach D'Ans-Lax S. 1593) unter starkem Rühren (Magnetrührer) bei Zimmertemperatur (Ansteigen des pH auf 5,5) wurde die Lösung mit wenig konz. HCl auf pH 1-2 angesäuert, ausgeäthert und dann mit ca. 100 ccm 10%iger KOH alkalisch gemacht;

*) Die Molangaben beim α-Tripiperidein beziehen sich auf das Molgewicht des monomolekularen Δ1-Piperideins.

sie wurde anschließend mit wasserfreiem K_2CO_3 gesättigt und 3mal mit je 250 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen mit wenig Na_2SO_4 wurde das Chloroform auf dem Wasserbad abdestilliert, der sirupöse Rückstand (3,5g) im Vakuumexsiccator 20 Stunden lang getrocknet, in absolutem Äther aufgenommen, filtriert und mit äther. HCl versetzt. Man dekantierte von dem ausgefallenen sirupösen Hydrochlorid ab, spülte zweimal mit wenig absolutem Äther nach und trocknete es 24 Stunden im Vakuumexsiccator über H_2SO_4 und KOH. Das nun pulverförmige Produkt wurde 5mal aus je 10 ccm Methyläthylketon umkristallisiert.

1,1g (12% d.Th.) farbloser Nadeln vom Schmp. 143°, RS-Wert : 0,7
IR-Spektrum Abbild.10

$C_8H_{15}NO \cdot HCl$ (177,7) Ber. C 54,25 H 9,03 N 7,79
Gef. C 54,14 H 9,00 N 7,89

Durch Fällung in äther. Pikrinsäurelösung läßt sich das Pikrat darstellen, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 151° schmilzt.

8-Äthyl-norlobelon(VII). Aus 4g α -Tripiperidein und 11 g Propionylessigester wurden auf dieselbe Art bei pH 4 3,5 g einer Rohbase erhalten, aus der sich nach dreimaligem Umkristallisieren aus je 10 ccm Dioxan 1,3 g 8-Äthyl-norlobelon-hydrochlorid in farblosen Nadeln vom Schmp. 147-148°(14% d.Th.) darstellen ließen. Rs-Wert: 1,2; IR-Spektrum Abbild. 11

$C_9H_{17}NO \cdot HCl$ (191,7) Ber. C 56,65 H 9,44 N 7,31
Gef. C 56,71 H 9,47 N 7,36

Durch Fällung in äther. Pikrinsäurelösung ließ sich das Pikrat darstellen, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol scharf bei 161° schmolz.

$C_9H_{17}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (384,3) Ber. C 46,90 H 5,21 N 14,58
Gef. C 47,10 H 5,24 N 14,48

8 Phenyl-norlobelon (VIII) Analog der Darstellung des Isopelletierin wurden aus 3g α -Tripiperidein (0,037 Mol) und 8g (0,05 Mol) fester Benzoylessigsäure (Fp. 94-96°) 1,8 g eines farblosen Kristallpulvers gewonnen (26% d.Th.). Schmelzpunkt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Dioxan: 166-167°. RS-Wert: 1,8, IR-Spektrum Abbild. 12

$C_{13}H_{17}NO \cdot HCl$ (239,8) Ber. C 65,10 H 7,52 N 5,85
Gef. C 64,82 H 7,66 N 5,74

Darstellung von Isopelletierin bei pH11.

0,8g α-Tripiperridein (VI) wurden in einer NaOH-Lösung (pH 11) mit einer Acetessigsäurelösung, die durch Verseifen von 2g Acetessigester bereitet wurde, versetzt und unter gutem Rühren 48 Stunden lang stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der Rückstand im Kugelrohr im Vakuum der Wasserstrahlpumpe destilliert. 0,4g (31% d.Th.) vom Sdp. 96°_{12}. Die farblose Flüssigkeit stimmt nach Rs-Wert und Schmelzpunkt des Hydrochlorides mit dem beschriebenen Isopelletierin (IV) überein.

Versuchsreihe zur pH-Abhängigkeit der Isopelletierin-Darstellung.

Je 1g α-Tripiperidein wurden wir beschrieben mit einer aus 2,5g Acetessigester bereiteten Acetessigsäurelösung 3 Tage lang bei pH 4, 6 und 8 in 200 ccm Pufferlösung (Citronensäure-Phosphat-Puffer nach D'Ans Lax S. 1953) stehen gelassen. Bei der Destillation im Kugelrohr ging eine farblose Flüssigkeit über, die sich schnell im Licht gelb färbte und die mit IV nach Schmelzpunkt und Rs-Wert identisch ist.

Ausbeuten:	pH 4	200mg	14%
	pH 6	150mg	10%
	pH 8	345mg	25%

Darstellung des Isopelletierin bei verschiedenen Temperaturen

Je 180mg α-Tripiperidein wurden unter den bekannten Versuchsbedingungen mit einer aus 400mg Acetessigester dargestellten Acetessigsäurelösung in Citronensäure-HCl-Pufferlösung bei 20°, 30°, 40°, 50°, 60° und 80° im Thermostaten stehengelassen. Der Anfangs-pH-Wert wurde auf 5,39 eingestellt. Der Verlauf der Reaktion wurde mit dem pH-Meter verfolgt (Tabelle 8)

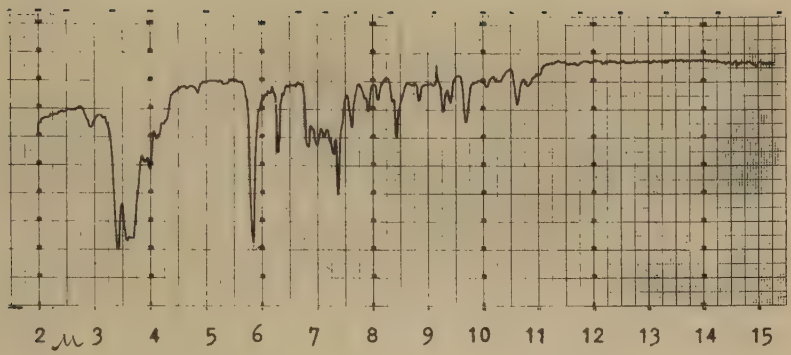
Tabelle 8

pH-Verlauf der Isopelletierin-Kondensation bei verschiedenen Temperaturen.

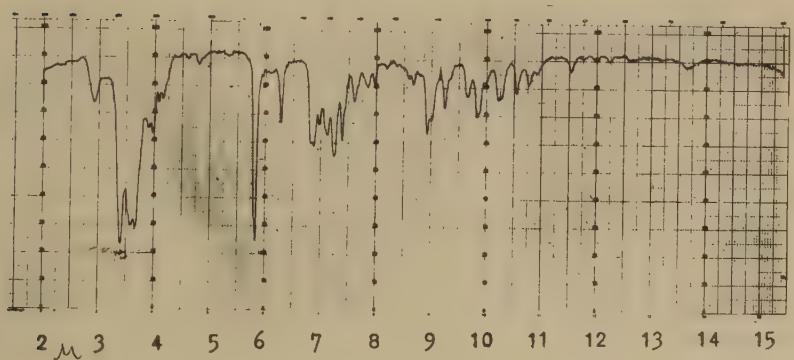
Stdn.	20°	30°	40°	50°	60°	80°
0	5,39	5,39	5,39	5,39	5,39	5,39
0,2						5,92
0,3						6,26
0,5					5,85	6,50
1				5,73	6,09	6,75
1,5				5,80	6,24	
2			5,72	5,88	6,36	
2,5				5,94	6,52	
3			5,82	5,99		
4		5,74	5,89	6,05		
6	5,62	5,82	5,96	6,20	7,1	
12	5,80	5,94	6,21	6,30	7,8	
17	5,94	6,04	6,25	6,70		
23	6,05	6,15				
28	6,10	6,20				
40	6,20	6,30				
60	6,25					

Kondensation von α-Tripiperidein mit Benzoylessigsäure in methanolischer Lösung.

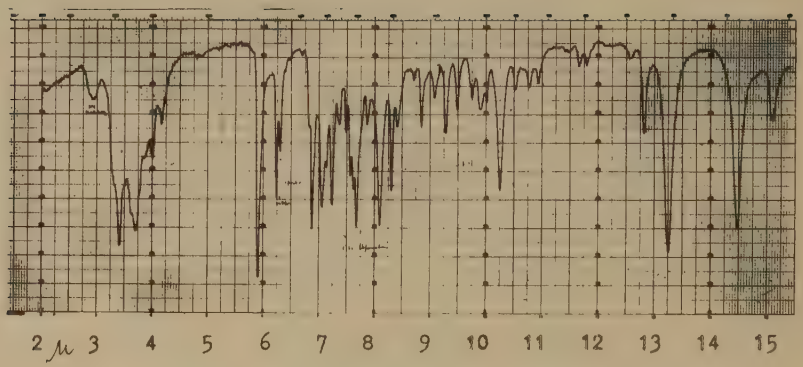
Zu 0,5g (0,006 Mol) α-Tripiperidein (VI) und 1,3 g (0,008 Mol) Benzoylessigsäure in 3 ccm Methanol wurden 10ccm Wasser gegeben und die Lösung mit wenig 2n HCl auf pH 4 gebracht. Nach 16-stündigem Stehen wurde sie 30 Minuten lang auf 50° erhitzt und nach dem Abkühlen mit 2ccm 2n HCl versetzt, ausgeäthert, mit 2n NaOH stark alkalisch gemacht und mit Pottasche gesättigt. Anschließend wurde 3mal mit je 10 ccm Äther extrahiert, die äther. Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther auf dem Wasserbad (Badtemperatur 50-60°) abgezogen. Der Rückstand (0,6g) zeigte im Papierchromatogramm zwei Zonen mit



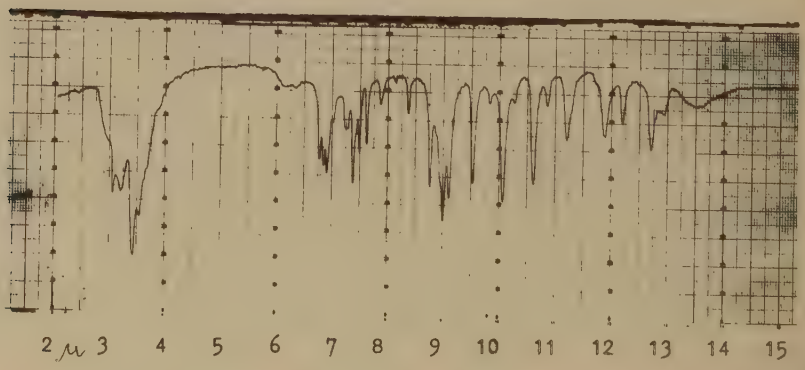
Abbild. 10: IR-Spektrum des Isopelletierins (IV) in KBr.



Abbild. 11: IR-Spektrum des 8-Äthyl-norlobelons (VII) in KBr.



Abbild. 12: IR-Spektrum des 8-Phenyl-norlobelons (VIII) in KBr.



Abbild. 13: IR-Spektrum des 8-Äthyl-norlobelons (XI) in KBr.

den Rs-Werten 0,25 und 1,4 etwa im Verhältnis 1:1. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, filtriert und mit äther Pikrinsäure versetzt. Man kann 0,35g (14% d.Th.) eines Pikrates gewinnen, das nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol bei 156-57° schmolz und mit dem Pikrat von VIII keine Schmelzpunktdepression ergab.

2-(2-Hydroxybutyl)-pyridin. (XXXI)

In einem 2L-Sulfier-Kolben wurden zu 550 ccm trockenem Äther 10g (1,4 Mol) durch eine heiße Natriumdüse gepreßtes Lithium und im trockenem Stickstoffstrom tropfenweise im Laufe von 30 Minuten eine Lösung von 113 g (0,7 Mol) mit $CaCl_2$ getrockneten Brombenzols in 130 ccm wasserfreiem Äther gegeben. Nach etwa vier Stunden ist das Lithium fast vollständig in Lösung gegangen. Es wurden tropfenweise im Laufe von 30 Minuten 66g (0,7 Mol) frisch destilliertes α-Picolin zugefügt (Rühren mit mechan.Rührwerk). Man ließ die dunkelrote Lösung 20 Minuten lang im Eis-Kochsalz-Bad abkühlen und gab dann 46g (0,77 Mol) destillierten Propionaldehyd im Laufe von 10 Minuten portionsweise zu. Zu der farblos gewordenen Lösung gab man 150ccm destilliertes Wasser und dann ebensoviel konz.HCl, trennte die wässrige Phase im Scheidetrichter von der äther. Lösung ab und neutralisierte sie mit 170g wasserhaltiger Soda in 440ccm Wasser. Vom ausgefällten Li_2CO_3 wurde abgesaugt und Lösung und Niederschlag zweimal mit je 200ccm Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde mit $CaCl_2$ getrocknet und das Chloroform abgezogen. Bei der anschließenden Vakuumdestillation gingen 44g (40,5 d.Th.) schwach gelb gefärbtes Öl vom $Sdp._{20}$ 126-128° über (Ölbadtemperatur 160°)

0,4g der Base in wenig Äther wurden mit gesättigter ätherischer Pikrinsäurelösung versetzt. Das sogleich kristalline Pikrat schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 105°.

$C_9H_{13}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (380,2) N gef. 14,82% N ber. 14,95%

8-Äthyl-norlobelol (XI)

34g 2-(2-Hydroxybutyl-)Pyridin wurden im 1L-Schüttelautoklaven mit ca. 15g Raney-Nickel bei 200 at und 100° 13 Stunden lang hydriert. Der Druck fiel auf 175 at ab. Man saugte vom Raney-Nickel ab und dampfte zur Trockne ein. Der teilweise erstarrte Rückstand wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe (Ölbadtemperatur 140-150°) destilliert. Das Destillat ($Sdp._{12}$ 118-120°) erstarrte bereits in der Vorlage. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ligroin (24g = 73% d.Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 68-69°. Rs-Wert: 1,2, IR-Spektrum Abbild. 13.

Das mit abs. äther. HCl gewonnene Hydrochlorid schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methyläthylketon bei 106° (farblose Nadeln)

$C_9H_{19}NO$ HCl (193,7) N gef. 7,28% ber. 7,25%

Oxydation des 8-Äthyl-norlobelol (XI) zum 8-Äthyl-norlobelon (VII)

In Anlehnung an die Arbeiten von M e i s e n h e i m e r und M a h l e r[26] wurden 7g (0,045 Mol) 8-Äthyl-norlobelol mit 3g Chrom VI-oxyd in 20 ccm Eisessig auf dem siedendem Wasserbad oxydiert. Nach der üblichen Aufarbeitung ließen sich 2g 8-Äthyl-norlobelon-hydrochlorid gewinnen (23% d.Th.). Es stimmt nach Rs-Wert und Schmelzpunkt mit dem beschriebenen überein.

Dehydrierung von N-Methylsedridin (IIIa) mit Quecksilber II-acetat.

3g Sedridin (III) wurden nach der Vorschrift von E i c h e l und H e s s[25] mit 15g Formalinlösung und 1,2g Ameisensäure im Bombenofen 4 1/2 Stunden lang auf 140° erhitzt. Die Lösung wurde mit 4 ccm 2n NaOH alkalisch gemacht, mit Pottasche gesättigt und zweimal mit je 10 ccm Chloroform extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 wurde das Chloroform abgezogen. Das N-Methylsedridin ging bei 94-95° (12 mm) als farblose Flüssigkeit über. (Rs-Wert: 0,7)

400mg (2m Mol) gut getrocknetes öliges N-Methylsedridin-hydrochlorid (aus der äterh.Lösung der Base mit abs. äther. HCl gefällt) wurden mit 3g Quecksilber-II-acetat in 10 ccm 5%iger Essigsäure 4 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad zur Reaktion gebracht. Man filtrierte vom Quecksilber-I-acetat ab und wusch dieses erst zweimal mit 5%iger Essigsäure, danacheinmal mit Aceton. Das Gewicht des Quecksilber-I-acetats betrug 790 mg (3,05 mMol= 76% d.Th.). Das Filtrat wurde mit H_2S gesättigt, dann erneut filtriert und 3mal mit je 5 ccm 5 proz. Essigsäure nachgewaschen. Man sättigte erneut mit H_2S, filtrierte, überschichtete die Lösung mit 10 ccm Äther und gab zu der gut gekühlten Lösung (Eis-Kochsalz) bis zur Sättigung unter gutem Rühren Pottasche. Es wurde im Scheidetrichter die äther. Schicht abgetrennt und noch zweimal mit je 10 ccm Äther extrahiert.

Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Na_2SO_4 getrocknet, der Äther im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgezogen. Der Rückstand (300mg) zeigte im Chromatogramm die Zone des N-Methylsedridins (IIIa) und eine langsam laufende Zone mit dem Rs-Wert: 0,3. Die Base ließ sich nicht zum Kristallisieren bringen. Ebenso scheiterten Versuche, ein kristallines Hydrochlorid, Pikrat oder Perchlorat zu isolieren. Das Rohprodukt (210 mg) wurde mit 200 mg (1,2 mMol) Benzoylessigsäure drei Tage lang in 20 ccm Pufferlösung vom pH 7 (Phosphat-Puffer nach D'Ans-Lax S. 1593) bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 160 mg eines dünnflüssigen hellbraunen Öles zurück, das sich chromatographisch nicht von dem eingesetzten Gemisch unterschied.

Quecksilber-II-Acetat-Dehydrierung des Sedridins:

280 mg (2 mMol) krist. Sedridin vom Schmelzpunkt 84° wurden wie beschrieben mit 3g Quecksilber-II-acetat in 10 ccm 5%iger Essigsäure 4 Stunden lang auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei schieden sich 208mg Hg $OOCCH_3$ (0,8 mMol = 19% d.Th.) ab. Das Filtrat wurde entsprechend der vorhergehenden Beschreibung weiterbehandelt. Anschließend an das Ausäthern wurde die mit K_2CO_3 gesättigte Lösung unter guter Kühlung zunächst mit 10ccm 2n NaOH versetzt und mit Chloroform

extrahiert. Danach wurden 20 ccm 30%ige KOH unter guter Kühlung zugegeben und die Lösung noch zweimal mit je 10 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wurde das Chloroform im Vakuum der Wasserstrahlpumpe abgezogen und die Rückstände der Äther- und Chloroformauszüge vereinigt (160 mg hellbraunes Öl). Das Rohprodukt zeigt im Chromatogramm die Zone des Sedridins (III), sowie zwei langsamer laufende Zonen (Rs-Werte: 0,8 und 0,7) etwa im Verhältnis 8:2:1. Nach mehrtägigem Stehen kristallisierte das Öl durch. Die Kristalle gaben mit reinem Sedridin keine Schmelzpunktdepression.

Das Rohprodukt (80mg) wurde mit 100mg (0,6 mMol) Benzoylessigsäure drei Tage lang bei Zimmertemperatur in 20 ccm Pufferlösung vom pH 7 stehen gelassen. Nach der üblichen Aufarbeitung blieben 50mg hellbraunes Öl zurück, das sich chromatographisch nicht von dem eingesetzten Gemisch unterschied.

Darstellung von N-Methylisopelletierin (IX) aus Pyridin:

16g (0,2 Mol) wasserfreies Pyridin wurden in Anlehnung an die Beschreibung von C. S c h ö p f und Mitarb.[32] im Eisbad tropfenweise mit der äquimolaren Menge (25g) Dimethylsulfat versetzt. Man erhitzte anschließend auf dem Wasserbad (Badtemperatur 90°) noch 30 Minuten und ließ das Gemisch eine Nacht stehen. Es wurde dann in 50 ccm Wasser gelöst und anschließend 100 ccm 10%ige Natronlauge zugegeben. Nach Zusatz von ca. 10g Raney-Nickel wurde die Lösung unter Schütteln in einem 500 ml Kolben hydriert. Hierbei wurde die Temperatur unter 20° gehalten. Nach ca. 4 1/2 Stunden waren 10 Ltr. H_2 (2 Mol/Mol) aufgenommen (nach 1 Stunde: 3 Ltr., 2 Stunden: 5,7 Ltr., 3 Stunden: 8 Ltr., 4 Stunden: 9,2 Ltr.). Die Lösung wurde mit K_2CO_3 gesättigt und zweimal mit je 200 ccm Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der Chloroformextrakte mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 10g Rohbase isoliert, aus der man durch Destillation im Vakuum der Wasserstrahlpumpe (Ölbadtemperatur 160°) 6,5-7g bei $123-126°_{12}$ siedendes schwach gelb gefärbtes N,N'-Dimethyl-2-tetrahydroanabasin (XVIII) gewinnen kann.

3g (1,6 mMol) XVIII wurden 40 Stunden lang mit Acetessigsäurelösung, die man sich durch Verseifen von 3,2g (2,5mMol) bereitet hatte, in 300 ccm Phosphat-Pufferlösung (pH 7) bei Zimmertemperatur unter Rühren stehen gelassen. Die Lösung wurde anschließend mit 100 ccm 2n NaOH alkalisch gemacht und dreimal mit je 100 ccm Chloroform extrahiert. Die mit Na_2SO_4 getrocknete Lösung wurde eingedampft und der Rückstand im Vakuum der Wasserstrahlpumpe (Ölbadtemperatur 140°) destilliert. 1,6g (32% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom Sdp.$_{12}$ 95-96°. Mit abs. äther. HCl ließ sich das kristalline Hydrochlorid des N-Methylisopelletierins (IX) vom Schmelzpunkt 160° gewinnen. (Nadeln aus Methyl-äthylketon).

$C_9H_{17}NO$ HCl (191,7)	Ber. C 56,25	H 9,37	N 7,29
	Gef. C 56,54	H 9,60	N 7,39

Das aus äther. Pikrinsäure in feinen Nadeln ausfallende Pikrat schmilzt nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 155°.

$C_9H_{17}NO$ $C_6H_3N_3O_7$ (384,2)	Ber. C 46,85	H 5,21	N 14,58
	Gef. C 47,00	H 5,27	N 14,66

Versuch der N-Methylierung und der partiellen Hydrierung des Pyridyl-propanol-2 (X):

28g (0,2 Mol) Pyridyl-propanol-2 (X), das man nach der Vorschrift von L.A. W a l t e r aus 46,5g (0,5 Mol) α-Picolin, äquimolarer Menge Lithiumphenyl und Acetaldehyd dargestellt hatte, wurden mit 63g (0,5 Mol) Dimethylsulfat unter Eiskühlung und Rühren (mechanisches Rührwerk) tropfenweise versetzt (30 Min.). Das rot gefärbte Reaktionsprodukt wurde dann 40 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und nach dem Abkühlen mit 100 ccm Wasser, anschließend mit 100 ccm 10proz. NaOH versetzt. Die leicht getrübte Lösung wurde filtriert und dann mit ca. 8g Raney-Nickel in einem 1 Ltr.-Kolben unter Schütteln bei Atmosphärendruck hydriert. Die Temperatur wurde dabei auf 15-20° gehalten. Nach 10 Stunden Versuchsdauer waren 9 Ltr. H_2 aufgenommen (theoretische Wasserstoffaufnahme: 9,5 Ltr. = 2 Mol/Mol Base). Der Versuch wurde dann abgebrochen.

Es wurde vom Nickel abgesaugt, mit 20 ccm Äther nachgewaschen und das Filtrat mit 5 Portionen von je 200 ccm Äther extrahiert. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Abdestillieren des Äthers blieben 15g tiefrotes, harzartiges Rohprodukt zurück, das im Papierchromatogramm 3 Zonen tertiärer Basen erkennen ließ. (Rs-Werte: 0,15, 0,3, 1,4)

Aus diesem Gemisch ließen sich weder kristalliesierte Basen, noch kristallisierte Derivate (Hydrochlorid, Pikrat oder Perchlorat) gewinnen.

8g Rohprodukte und 17g Benzoylessigsäure wurden in 600 ccm Pufferlösung vom pH 7 (KH_2PO_4-Na_2HPO_4Puffer) (D'Ans-Lax S. 1593) bei Zimmertemperatur 54 Stunden lang stehen gelassen (Magnetrührer). Die nach der üblichen Aufarbeitung isolierten Rückstände zeigten gegenüber den eingesetzten Produkten chromatographisch das gleiche Verhalten. Lediglich eine ganz schwache neue Zone mit dem Rs-Wert: 1,1 trat auf. Es gelang nicht, eine kristalline Base, ein kristallines Hydrochlorid oder Pikrat zu isolieren.

Versuch der Methylierung und partiellen Hydrierung des 2-(2-Hydroxy-2-phenyl- äthyl)-pyridins (XIX)

Nach dem Verfahren von L.A. W a l t e r wurden aus 15,2g Lithium (2,2 Mol), 173g Brombenzol (1,1 Mol), 102g α-Picolin (1,1 Mol) und 130g Benzaldehyd (1,3 Mol) in 1,2 Ltr. absolutem Äther 68g (=31%) 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-) äthyl-pyridin gewonnen. Schmp. nach zweimaligem Umkristallisieren aus Cyclohexan 109,5°.

$C_{13}H_{13}NO$ (199,1) Ber. N 7,03 Gef. N 7,01

Das mit absol. äther. Salzsäure gewonnene Hydrochlorid schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methyläthylketon bei 141°.

$C_{13}H_{13}NO$ (235,7) Ber. N 5,99 Gef. N 5,87

20g (0,1 Mol) XIX wurden in wenig Aceton gelöst und mit äquimolarer Menge Dimethylsulfat (12,6g) unter Eiskühlung versetzt. Anschließend wurde die Lösung 20 Min.im Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen schied sich ein kristallines Prudukt vom Schmelzpunkt 144-145° ab. Ausbeute: 22,5g (69% d.Th.)

$C_{13}H_{13}NO \cdot C_2H_6O_3S$ (325,3) Ber. N 4,32 $1OCH_3$ 9,54 $1NCH_3$ 8,92
Gef. N 4,44 OCH_3 9,28 NCH_3 2,35

16,3g (0,05 Mol) Methosulfat wurden in 30 ccm Wasser gelöst und 30 ccm 10proz. NaOH hinzugegeben. Hierbei trat deutlich Benzaldehyd-Geruch auf. Die alkalische Lösung wurde mit 3g Raney-Nickel unter Schütteln bei Atmosphärendruck hydriert. (Temperatur der Hydrierung 15-20°). Nach Aufnahme von 2 Ltr. Wasserstoff (18 Stunden) kam die Reaktion praktisch zum Stillstand. Nach der Aufarbeitung konnten 6,5g rotbraunes Harz isoliert werden, das weder als Hydrochlorid noch als Pikrat zum Kristallisieren gebracht werden konnte. Im Chromatogramm traten zwei Zonen am Startkreis und zwei sehr schwache Zonen mit den Rs-Werten 1,2 und 1,4 auf. Bei der physiologischen Synthese des Rohproduktes mit Benzoylessigsäure bei pH 7 (Zimmertemperatur 54 Stunden) konnte aus dem Rückstand kein kristallines Hydrochlorid oder Pikrat gewonnen werden. Er zeigte im Chromatogramm lediglich die Zonen des Ausgangsproduktes.

Versuch über die Beständigkeit der Methosulfate des Pyridyl--propanols-2(X) und des 2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridins(XIX)

4g (0,03 Mol) Pyridyl-propanol-2 wurden wie beschrieben mit 0,03 Mol Dimethylsulfat versetzt. Beim Lösen des Reaktionsproduktes in 15 ccm 5%iger NaOH ist kein Acetaldehydgeruch wahrnehmbar. Die Lösung wurde 7 Stunden lang stehen gelassen, evtl. gebildeter Acetaldehyd mit Stickstoff in eine alkoholische Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazon übergetrieben (kein Niederschlag). Es wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert (pH 1) und die Lösung mit dreimal 20 ccm Äther extrahiert. Als Rückstand der äther. Lösung wurden 32,4mg eines zähen Öles ausgewogen, das in alkoholischer Lösung kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon bildete.

Aus 0,03 Mol kristallinem Methosulfat der BaseXIX ließen sich nach 7-stündigem Stehen in 15 ccm 5%iger NaOH, Ansäuern (pH 1) und Ausäthern 290 mg (8% d.Th.) Benzoesäure gewinnen, die nach Umkristallisieren aus Wasser bei 121° schmolz und mit käuflicher Benzeosäure keine Schmelzpunktdepression ergab.

N-Methylisopelletierin (IX) aus N-Methylpyridon-2 (XX)

Aus 39,5 g (0,5 Mol) trockenem Pyridin und 63 g (0,5 Mol) Dimethylsulfat wurden nach dem Verfahren von E.A. P r i l l[34] durch Oxydation mit 85 ccm 50%iger NaOH (2,13 Mol) und 340 g $K_3(Fe(CN)_6)$ (1 Mol) in 1 Ltr. Wasser 23 g (42% d.Th.) des N-Methyl-pyridon-2 (XX) vom Siedepunkt 124-126°$_{12}$ gewonnen.

15,3g (0,14 Mol) N-Methyl-α-pyridon wurden mit vorhydriertem PtO_2 Katalysator in 50 ccm Methanol bei Atmosphärendruck unter Schütteln hydriert. Nach fünf Stunden waren 6,4 Ltr. Wasserstoff aufgenommen (berechnete Aufnahme: 6,7 Ltr. = 2 Mol/Mol Pyridon). Nach Abdampfen des Lösungsmittels konnten 11,5 g (73% d.Th.) N-Methyl-piperidon (XXI) vom Sdp. 96°$_{12}$ als farblose Flüssigkeit gewonnen werden (Ölbadtemperatur 130°).

11,3 g (0,1 Mol) N-Methyl-piperidin in 50 ccm absol. Äther wurden nach der Vorschrift von G a l i n o v s k y[36] mit 1,4 g $LiAlH_4$ in 600 ccm absol. Äther reduziert und das Reaktionsprodukt mit einer aus 17 g (0,13 Mol) Acetessigester durch Verseifen in 2 1/2 proz. KOH-Lösung dargestellten Acetessigsäure-Lösung bei Zimmertemperatur kondensiert (pH 7;40 Std. Es ließen sich 7g farbloses N-Methylisopelletierin (IX) vom Sdp. 94-95°$_{12}$ gewinnen (43% d.Th.).

Oxydation des Pyridyl-propanol-2-tosylates (XXII) mit $K_3[Fe(CN)_6]$

41g (0,3 Mol) α-Pyridyl-propanol-2 wurden mit 55,8 g (0,3 Mol p-Toluolsulfonsäuremethylester 20 Min. lang auf dem Wasserbad bei 80° erhitzt. Man gab anschließend 50 ccm siedendes Methanol zu und fällte das Tosylat mit 400 ccm Äthar. In 5 Min. kristallisierte das Gemisch vollkommen durch. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Isopropanol farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 154°. Ausbeute 75g (77% d.Th.) XXII.

64,7g (0,2 Mol) XXII in 150 ccm Wasser wurden - wie im vorhergehenden Versuch - unter guter Kühlung (Eis-Kochsalz) mit einer Lösung von 136g (0,4 Mol) $K_3(Fe(CN)_6$(in 400 ccm Wasser und 34 ccm 50proz. NaOH zur Reaktion gebracht. Die

Temperatur stieg dabei nicht über 5° an. Die zunächst rote Lösung wurde bei fünfstündigem Stehen bei Zimmertemperatur dunkelbraun. Sie wurde unter Eiskühlung mit K_2CO_3 gesättigt und viermal mit je 100 ccm Amylalkohol extrahiert. Den Extrakt trocknete man mit Natriumsulfat und dampfte das Lösungsmittel im Vakuum der Wasserstrahlpumpe (Wasserbadtemperatur 80°) ab. Der Rückstand der Amylalkohol-Lösung betrug etwa 200 mg (0,6% d.Th.). Er zeigte im Chromatogramm 2 Zonen mit den Rs-Werten 0,9 bzw. 1 (Rs-Wert des Pyridyl-propanol-2: 0,75). Er ließ sich nicht in kristallines Hydrochlorid oder Pikrat überführen. Die wässrige Lösung wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe eingedampft (siedendes Wasserbad) und der Rückstand in 100 ccm heißem Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung trocknete man mit Na_2SO_4 und dampfte das Lösungsmittel ab. Sein rot gefärbter, sirupöser Rückstand (14,5 = 55% d.Th.) gab im Papierchromatogramm nur zwei undeutliche Zonen nahe dem Startkreis. Sie wurden auch beobachtet, wenn XXII allein mit 10proz. NaOH-Lösung 5 Stunden lang stehen gelassen und aufgearbeitet wurde.

In weiteren Versuchen wurden die Reaktionsdauer und die Reaktionstemperatur verändert. 8g (0,025 Mol) XXII wurden unter den angegebenen Bedingungen mit $K_3Fe(CN)_6$ NaOH behandelt, die Lösung dann in 5 gleiche Teile geteilt. Diese ließ man 5 Min., 1, 2, 4, 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehen und arbeitete sie dann auf. Im Amylalkohol-Extrakt wurden in keinem Falle größere Ausbeuten (>1% d.Th.) an Rohprodukt gefunden. Auch 4-stündiges Erhitzen von 1,6g XXII auf 50° (Wasserbad) unter Rückfluß führte zu keinem besseren Ergebnis.

In weiteren Versuchen wurde das ölige Methosulfat ohne Erfolg eingesetzt. Auch mit dem Methosulfat des im folgenden Versuch beschriebenen Pyridyl-propanon-2 wurde kein positives Ergebnis erzielt.

Pyridyl-propanon-2 (Xa)

13,7g (0,1 Mol) Pyridyl-propanol-2 (X) in 90 ccm Eisessig wurden mit 1/3 einer Lösung von 7g (0,07 Mol) CrO_3 in 6 ccm H_2O uhd 20 ccm Eisessig auf dem siedenden Dampfbad erhitzt.

Dabei trat eine tiefgrüne Färbung auf. Jeweils nach 15 und 30 Min. wurde die restliche Chrom-VI-oxyd-Lösung in gleichen Anteilen zugefügt. Nach Beendigung der Reaktion wurde mit 2n Na_2CO_3 auf pH 7 gebracht, zweimal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert und die wässrige Lösung anschließend mit 30 ccm 15proz. NaOH (Eiskühlung) alkalisch gemacht. Es wurde abfiltriert und sowohl der Niederschlag als auch das Filtrat je zweimal mit je 50 ccm Chloroform gewaschen. Die Extrakte wurden vereinigt und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Chloroform blieb ein Rückstand zurück, aus dem durch Destillation bei einer Ölbadtemperatur von 140-150° 6,6g (48% d.Th.) des bei $105°_{12}$ siedenden fast farblosen Pyridyl-propanon-2 gewonnen wurden.

Aus der äther. Lösung der Base ließ sich mit äther. Pikrinsäurelösung ein Pikrat isolieren, das nach viermaligem Umkristallisieren aus Methanol bei 140° schmolz.

O-Benzyl-pyridyl-propanol-2 (XXIII):

2,2g (0,016 Mol) α-Pyridyl-propanol-2 wurden mit 1,1g (0,02 Mol) pulverisiertem KOH und 3,2g (0,025 Mol) destilliertem Benzylchlorid in 10 ccm abs. Äther 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht (Wasserbadtemperatur 50°). Man ließ die Lösung kalt werden und extrahierte mit 10 ccm 2n HCl. Die wässrige Phase wurde mit weiteren 10 ccm Äther gewaschen, mit 20 ccm 2n NaOH alkalisch gemacht und zweimal mit je 10 ccm Äther extrahiert. Die äther. Lösung trocknete man mit Na_2SO_4; nach Abdampfen des Äthers blieben 1,4g eines rotvioletenn Oles zurück.

Mit äther. Pikrinsäure fiel aus äther. Lösung ein zähflüssiges gelbes Öl aus, das nach Anreiben mit wenig Äthanol erstarrte. Es schmolz nach viermaligem Umkristallisieren aus Äthanol bei 106° (feine gelbe Nadeln). Ausbeute 0,6g = 9% d.Th.

$C_{15}H_{17}NO\ C_6H_3N_3O_7$ (456,3) Ber. C 55,26 H 4,32 N 12,26
Gef. C 55,41 H 4,24 N 12,27

2-Äthyl-6-amino-pyridin (XXVI) nach Tschitschibabin:

6,4 g (0,06 Mol) über KOH destilliertes 2-Äthylpyridin wurden mit 2,6 g (0.066 Mol) pulverisiertem Natriumamid in 10 ccm über KOH destilliertem Dimethylanilin 6 Stunden lang mit mechanischem Rührwerk auf 170° erhitzt. Der Rückstand wurde nach dem Erkalten mit 20 ccm Wasser und 20 ccm Petroläther versetzt und die beiden Schichten im Scheidetrichter getrennt, wobei sich Dimethylanilin und das 2-Äthylpyridin in der Oberphase, die aminierte Base (XXVI) aber in der wässrigen Phase sammelten. Es wurde nochmals die wässrige Schicht mit 10 ccm Petroläther ausgeschüttelt. Danach machte man sie durch Zusatz von 20 ccm 10proz. NaOH (Eiskühlung) stark alkalisch, sättigte sie mit Pottasche und extrahierte sie dreimal mit je 40 ccm Chloroform. Nach Trocknen des Chloroform-Extraktes mit Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abgedampft. Aus dem öligen Rückstand (ca. 2g) konnten durch Destillation (Ölbadtemperatur 130°) 1,1g (16% d.Th.) einer farblosen, schwach nach 2-Amino-pyridin riechenden Flüssigkeit vom Siedepunkt $110-111°_{12}$ gewonnen werden.

2-Äthyl-6-hydroxy-pyridin (XXVII) aus 2-Äthyl-amino-pyridin (XXVI):

0,35g (0,003 Mol) XXVI wurden mit 7 ccm 5proz. Schwefelsäure gelöst und unter Eis-Kochsalz-Kühlung und Rühren vorsichtig 0,4g (0,006 Mol) festes Natriumnitrit zugegeben. Es setzte heftige Gasentwicklung ein. Man ließ die Reaktionslösung noch eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen, machte sie durch Zugabe von 10 ccm 5proz. NaOH alkalisch und sättigte sie mit Pottasche. Dabei schied sich ein rotes Öl ab. Man extrahierte zweimal mit je 10 ccm Chloroform, trocknete diesen Extrakt mit Na_2SO_4 und destillierte das Lösungsmittel ab. Der Rückstand (0,3g) kristallisierte nach einigen Minuten durch. Aus ihm konnte man nach mehrfachen verlustreichem Umkristallisieren aus Cyclohexan-Benzol (4:1) 0,18g (51%d.Th.) der farblosen Base vom Schmp. 103° erhalten.

C_7H_9NO (123)	Ber.	C 68,29	H 7,32	N	11,36
	Gef.	C 68,03	H 7,46	N	11,32

Versuch der Aminierung des Pyridyl-propanol-2 (X):

13,7g (0,1 Mol) Pyridyl-propanol-2 in 30 ccm wasserfreiem Toluol wurden mit 2,3g (0,1 Mol) durch eine Düse gepreßtem Natrium 90 Min. im Ölbad (Badtemperatur 120°) unter Rückfluß mit aufgesetztem $CaCl_2$-Rohr erhitzt, wobei sich das Natrium vollständig auflöste. Aus der konzentrierten Lösung fiel das Natriumalkoholat des Pyridyl-propanol-2 teilweise aus. Nachdem sich die Reaktionslösung etwa auf 40° abgekühlt hatte, gab man 4,7g (0,12 Mol) in wasserfreiem Toluol pulverisiertes Natriumamid rasch zu der Reaktionslösung. Es setzte schon bei niederer Temperatur Ammoniakentwicklung ein. Die Lösung wurde jetzt 5 Stunden im Ölbad bei 120° unter Rückfluß und sorgsamen Ausschluß von Wasser erhitzt. Zu der erkalteten Lösung wurden nach Beendigung der Reaktion 30 ccm Wasser und ebenso viel 2n HCl gegeben. Im Scheidetrichter wurde von der organischen Phase abgetrennt, die wässrige Lösung mit 30 ccm Äther gewaschen und vorsichtig (Eiskühlung) feste Pottasche bis zur Sättigung zugefügt. Die Lösung wurde dreimal mit je 50 ccm Chloroform extrahiert, der Chloroformextrakt mit Na_2SO_4 getrocknet und die Lösung eingedampft. Aus dem öligen Rückstand (8g) ließ sich im Kugelrohr (12mm Druck) zwischen 180 und 280° ein gelbes Öl destillieren, das sich an der Luft schnell rot färbte. Im Papierchromatogramm trennte es sich in zwei Zonen tertiärer Basen (Verhältnis 1:3) mit den Rs-Werten 0,25 und 0,3. Im Rückstand des Destillates ließ sich ebenfalls die Base mit dem Rs-Wert 0,25 sowie eine weitere Zone vom Rs-Wert 0,1 neben einer Reihe am Startkreis bleibender Verunreinigungen auffinden.

Weder das Rohprodukt noch das Destillat ließen sich kristallisieren, ebenso scheiterte es, ein kristallines, einheitliches Hydrochlorid, Pikrat, Pikrolonat oder Perchlorat zu isolieren.

In einer Reihe von Versuchen wurden die Reaktionstemperatur und das molare Verhältnis von Pyridyl-propanol und $NaNH_2$ geändert.

Tabelle 9

Temperatur	molares Verhältnis Pyridyl-propanol:$NaNH_2$	Lösungsmittel	Chromatographische Untersuchung
110°	1:1,2	Toluol	3 Zonen Rs-Wert: 0,1, 0,25, 0,3
110°	1:2	"	"
110°	1:4	"	"
130°	1:1,2	Xylol	4 Zonen, Rs-Wert: 0,05, 0,1, 0,25, 0,3
150°	1:1,2	Dimethylanilin	"

Versuch der Darstellung des 6-Hydroxy-2(-propan-ol-2)-pyridins:

4g Rohprodukt aus dem verhergehenden Versuch wurden in 40 ccm 10proz. Schwefelsäure gelöst, unter guter Kühlung (Eis Kochsalz) vorsichtig mit 1,3g (0,08 Mol) festem $NaNO_2$ versetzt und anschließend 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Es setzte sofort heftige Stickoxyd-Gasentwicklung ein. Man fügte dann 50 ccm 10proz. NaOH hinzu und sättigte die Lösung mit K_2CO_3, wobei sich ein rotes Öl abschied. Durch Extrahieren mit 3mal 50 ccm Chloroform ließen sich 3g Rohbase gewinnen, die chromatographisch dieselben Zonen tertiärer Basen zeigte wie das Ausgangsprodukt.

Chromatographische Untersuchung des aminierten Rohbasengemisches:

0,1g des beschriebenen Rohproduktes in 1 ccm Chloroform wurden an einer kleinen Säule (l = 10 cm, d = 1 cm) an saurem Kieselgel gereinigt. Die Basen wurden mit Aceton-Chloroform 1:2 eluiert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand (0,07g) enthielt bei einer Prüfung im Rundfilterchromatogramm alle Zonen tertiärer Basen, aber nur noch wenig gelbbraun gefärbte Verunreinigungen. Auf einem mit 0,5m K_2HPO_4 imprägnierten Bogen Chromatographiepapier (40 x 50 cm, Schleicher und Schüll 2043b) wurden etwa 0,04 ccm einer 1proz. methanolischen Lösung dieser vorgereinigte Rohbase auf dem Startkreis

aufgetragen und 6 Tage lang mit dem Chromatographiesystem I absteigend chromatographiert. Es wurden beidseitig je zwei cm des Bogens parallel der Laufrichtung abgeschnitten und mit Munier[28]-Reagens die Zonen tertiärer Basen kenntlich gemacht. Dabei blieben die Verunreinigungen (gelb gefärbte Flecken) in der Nähe des Startkreises, während wie im Rundfilterchromatogramm 2 Zonen mit mittlerer Geschwindigkeit und eine langsam laufende Zone auftraten. Eine weitere Zone am Startkreis, die mit den Verunreinigungen läuft, wurde nicht berücksichtigt. Die drei Zonen wurden aus dem nicht entwickelten Teil des Papiers getrennt ausgeschnitten, das Papier in kleine Schnitzel zerteilt und jede einzelne Zone mit 3mal je 5 ccm siedendem Methanol eluiert. Die Rückstände der Lösungen wurden in 5 ccm über NaOH getrocknetem Chloroform aufgenommen, filtriert und jeweils mit 5 ccm trockenem Chloroform nachgewaschen. Nach Verdunsten des Lösungsmittels wurden die Rückstände im Vacuumexsiccator über KOH/H_2SO_4 5 Stunden getrocknet, in 1 ccm Methylenchlorid gelöst und ein UV-Absorptions-Spektrum aufgenommen.

6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl -äthyl)-pyridin (XXVIII) aus 2,6 Dimethyl-pyridin

14g (2 Mol) Lithium, durch die heiße Natriumdüse gepreßt, in 900 ccm absolutem Äther wurden wie beschrieben mit 158 g (1 Mol) trockenem Brombenzol in 200 ccm Äther und nach dem Ende der Reaktion nach 4 Stunden mit 107 g (1 Mol) über KOH getrocknetem 2,6-Dimethyl-pyridin in 200 ccm absolutem Äther versetzt. Anschließend wurde die Lösung von 127g (1,2 Mol) frisch dest. Benzaldehyd in 100 ccm wasserfreiem Äther zugegeben. Die zunächst rot gefärbte Lösung entfärbte sich wieder. Nun ließ man sie noch 30 Minuten lang stehen und gab nacheinander zu der äther. Lösung 200 ccm Wasser und 200 ccm konz. HCl. Dann saugte man das ausgefallene Hydrochlorid (80 g) ab, trennte anschließend die beiden Phasen im Scheidetrichter und extrahierte die wässrige Phase nochmals mit 200 ccm Äther. Darauf wurde die salzsaure Lösung mit fester wasserhaltiger Soda

alkalisch gemacht. Die durch Extraktion mit 3mal 200 ccm Chloroform erhaltene Rohbase wurde nach der üblichen Aufarbeitung mit äther. Salzsäure ebenfalls in das Hydrochlorid umgewandelt (10g). Die vereinigten Hydrochloride (90 g) wurden aus Methanol-Dioxan 1:9 zweimal umkristallisiert und konnten in derben Spießen vom Schmelzpunkt 198° erhalten werden. Ausbeute 63g (28% d.Th.). Rs-Wert: 0,95

$C_{14}H_{15}NO \cdot HCl$ (249,7) Gef. C 67,37 H 6,55 N 5,58 Cl 14,2
Ber. C 67,40 H 6,41 N 5,61 Cl 14,2

Aus dem Hydrochlorid konnte in quantitativer Ausbeute die Base gewonnen werden. Farblose Nadeln (aus Cyclohexan) vom Fp. 71:

$C_{14}H_{15}NO$ (213,1) Ber. C 78,84 H 7,04 N 6,56
Gef. C 79,20 H 6,84 N 6,35

MG gef. 199

MG Mit äther. Pikrinsäurelösung konnte ein kristallines Pikrat vom Fp. 108° isoliert werden. Gelbe Spieße (aus Isopropanol).

$C_{14}H_{15}NO \cdot C_6H_3N_3O_7$ (442,3) Ber. C 54,29 H 4,07 N 12,66
Gef. C 53,99 H 3,96 N 12.47

In zwei weiteren Versuchen wurde anstelle von 1,2 Mol Benzaldehyd 2,2 Mol Benzaldehyd bzw. 1,2 Mol Benzaldehyd und 1,1 Mol Acetaldehyd zugegeben. Es wurde in beiden Fällen und ungefähr mit gleicher Ausbeute nur das 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridin isoliert. Papierchromatographisch ließen sich im Rohprodukt neben der Hauptzone keine Alkaloidzonen nachweisen.

Darstellung des 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridin-tosylates (XXIX)

6 g (0,03 Mol) XXVIII wurden mit äquimolaren Mengen (5,2g) p-Toluolsulfonsäuremethylester 20 Minuten lang auf dem siedenden Wasserband erhitzt. Man ließ das Reaktionsprodukt abkühlen, löste es in 8 ccm heißem Methanol und fällte mit 100 ccm Äther das Tosylat aus. Nach dreimaligem Umkristalliesieren aus Isopropanol schmolz es konstant bei 149° (7g = 62% d.Th.)

$C_{14}H_{15}NO \cdot C_8H_{10}O_3S$ (399,3) Ber. C 66,10 H 6,26
Gef. C 66,31 H 6,54

Darstellung des 1,6-Dimethyl-2-(2-Hydroxy-2 phenyl-äthyl)-piperidin (XIII):

5,5 g der Verbindung XIX wurden in 40 ccm Methanol mit 0,3g vorhydriertem PtO_2 Katalysator hydriert. Es wurden im Verlauf von drei Stunden 1,7 Ltr. Wasserstoff aufgenommen. Man filtrierte vom Pt ab und zersetzte den glasigen, spröden Rückstand mit 10 ccm 2n NaOH. Dieser wurde dreimal mit Äther extrahiert. Es blieben 3g Rohbase zurück, aus der man durch dreimaliges Umkristallisieren aus Cyclohexan die reine Base XIII vom Schmelzpunkt 87° erhält (Ausbeute 2g = 72% d.Th.)

$C_{14}H_{21}NO$ (219,1) Ber. C 76,71 H 9,57 N 6,39
Gef. C 76,86 H 9,69 N 6,06

Versuch der O-Benzylierung des 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2 phenyl -äthyl)-pyridin:

2g (0,01 Mol) XXVIII wurden unter Wasserabschluß mit 1g pulverisiertem KOH und 3 ccm Benzylchlorid in 10 ccm abs.Äther 10 Stunden lang unter Rückfluß auf dem Wasserbad (50°) erhitzt. Die äther. Lösung wurde zweimal mit je 10 ccm 2n HCl extrahiert, die salzsaure Lösung mit 2n NaOH schwach alkalisch gemascht und mit Soda gesättigt. Anschließend wurde die wässrige Phase mit zwei Portionen von je 20 ccm Äther ausgeschüttelt, die äther. Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und der Äther auf dem Wasserbad bei 50-60° abgezogen. Der Rückstand (2 g) zeigte im Chromatogramm als Hauptzone die unumgesetzte Base XXVIII, neben der zwei weitere schwach ausgeprägte Zonen (Rs-Werte: 0,2 und 1,5) auftreten. Nach einiger Zeit kristallisierten aus dem Rohprodukt derbe Prismen, die bei 67-69° schmolz n und mit einer Probe von XXVIII keine Schmelzpunktsdepression ergaben.

Umsetzung des 6-Methyl-2-(2-Hydroxy-2-phenyl-äthyl)-pyridin (XXVIII) mit Lithiumphenyl und Acetaldehyd:

1g (0,12 Mol) Lithium in 50 ccm abs. Äther wurden in 250 ccm Zweihalskolben im trockenen Stickstoffstrom mit 9,4g (0,06 Mol) Brombenzol zur Reaktion gebracht. Zu dieser äther. Lösung von Lithiumpheyl wurden 5g (0,025 Mol) XXVIII in 50 ccm

abs. Äther hinzugeben. Der dabei gebildete Niederschlag löste sich auch nach zweistündigem Erhitzen im Wasserbad auf 50° nicht auf. Es wurden anschließend 2,2 g Acetaldehyd (0,05 Mol) in 10 ccm abs. Äther in drei Portionen zugefügt und noch eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Anschließend versetzte man die äther. Lösung nacheinander mit je 10 ccm Wasser und 10 ccm konz. HCl, trennte im Scheidetrichter die wässrige Schicht ab und extrahierte diese nochmals mit 20 ccm Äther. Mit wasserhaltiger Soda wurde sie neutralisiert und nach Zugabe von 2 ccm 2n NaOH zweimal mit je 40 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand (4g) war ölig. Er zeigte neben der Hauptzone der Base (XXVIII) chromatographisch eine kleine Zone am Startkreis und eine schmale Zone mit dem Rs-Wert 1,9. Der Rückstand wurde in abs. Äther aufgenommen, filtriert und mit abs. äther. HCl versetzt. Hierbei fiel ein öliges Hydrochlorid an, das nach 20-stündigem Trocknen über H_2SO_4 und KOH pulverförmig wurde. Beim Umkristallisieren aus Methanol-Dioxan 1:9 kristallisierten lediglich 2,4 g XXVIII als Hydrochlorid aus. In weiteren Versuchen wurden Benzol-Äther 1:1 und Dibutyläther als Lösungsmittel verwandt, die Reaktionstemperatur wurde so auf 60° bzw. 120° gesteigert. Das Reaktionsprodukt wurde wie beschrieben aufgearbeitet. Auch hier ließ sich lediglich XXVIII als kristallines Hydrochlorid isolieren. Fernerhin wurde XXVIII mit äquimolaren Mengen Benzoylchlorid in Pyridin umgesetzt. Es hinterblieb ein Öl, das chromatographisch die Zone der Base XXVIII und eine weitere Zone mit dem Rs-Wert 1,4 im Verhältnis 1:4 enthielt. Da das Rohprodukt auch über die Hydrochloride nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte, wurde es als Rohprodukt in den Versuch eingesetzt. Auch hier ließ sich lediglich die Base XXVIII isolieren (als Hydrochlorid).

Literaturverzeichnis

1) A. Kosch — Handbuch der Deutschen Arzneipflanzen, S. 138 Springer Verlag Berlin 1939

2) L. Marion — Canadian J.Res.Sec.B 23, 165 (1945)

3) L. Marion, R. Lavigne u. L. Lemay — Canadian J.Res. 29, 347 (1951)

4) C. Schöpf, R. Unger — Experientia (Basel), 12, 19 (1956)

5) H.C.Beyerman Y.M.F.Muller — Recueil Trav. chim. Pays Bas. 74, 1568 (1955)

6) H.C.Beyerman J.Lenshuistra W.Eveleens — Rec. Trav. chim Pays Bas. 76, 415 (1957)

7) C.Schöpf, R.Unger — Dissertat. Techn.Hochschule Darmstadt 1957

8) L.Marion u. M. Chaput — Canad. J. Res. Sect B.27, 215 (1949)

9) B. Franck — Chem.Ber. 91, 2803 (1958)

10) H.Wieland, W.Koschara, E.Dane, J.Renz, W.Schwarze W.Linde — Liebig's Annalen Chem. 540, 103 (1939);
R.H.F.Manske — The Alkaloids V, S.118, Academic Press Inc. N.Y. 1955

11) R.Robinson, — J.of Chem.Soc.(London) 111, 876 (1917)

12) C.Schöpf, G.Lehmann — Liebig's Annalen Chem. 518, 1 (1935)

13) C.Schöpf, F.Braun, K. Burkhardt, G.Dummer, H. Müller — Liebig's Annalen Chem. 626, 123 (1959)

14) B.Franck — Chem.Ber. 92, 1001 (1959)

15) C.Schöpf, A.Komzak, F.Braun, E.Jacobi — Liebig's Annalen Chem. 559, 1 (1948)

16) C. Schöpf, H.Arm, H.Krimm — Chem. Ber.84, 640 (1951);
C.Schöpf, H.Arm, F.Braun — Chem. Ber. 85, 937 (1952)

17) C.Schöpf K.Otte — Chem.Ber. 89, 935 (1956);
C.Schöpf, F.Braun, A.Komzak — Chem.Ber. 89, 1821 (1956)

18) M.v.Stackelberg W.deGruyter — Polarographische Arbeitsmethoden, S.195;206 Berlin 1950

19) G.Ljunggren — Biochem.Z. 145, 422 (1924)

20) E.Anet, G.K.Hughes, E.Ritchie — Nature 164, 501 (1949)

21) C.Mannich, M.Dannehl
Arch.Pharm. 276, 206 (1938)

22) K.Hess, F.Merck, Cl. Uibrig
Ber.dtsch.chem.Ges. 48, 1886 (1915)

23) L.A.Walter Organic Syntheses 23, 83 (1943),J.Wiley u.Sons N.Y.

24) C.Schöpf, G.Dummer, W.Wüst, R.Rausch
Liebig's Annalen Chem.626, 134 (1959)

25) K.Hess, Cl.Uibrig, A.Eichel
Ber.dtsch.chem.Ges. 50, 394 (1917)

26) J.Meisenheimer, E.Mahler
Liebig's Annalen Chem. 462, 301 (1928)

27) F.Reindel, W.Hoppe
Chem. Ber. 87, 1103 (1954)

28) R.Munier Bull.Soc.Chim.biol.France 35, 1225 (1953)

29) N.J.Leonard, F.P.Hauck jr.
J.Amer. Chem.Soc. 79, 5279 (1957)

30) N.J.Leonard, D.F.Morrow
J.Amer. Chem.Soc.80, 371 (1958)

31) J.Knabe Arch.f.Pharm.292/64,416 (1959)

32) C.Schöpf, R.Klug, H.Seubert, D.Wagner
Liebig's Annalen Chem. 616,151 (1958)

33) F.Pregl,H.Roth Quantitative organ.Mikroanalyse S.232
Springer-Verlag, Wien, 1949

34) E.A.Prill, S.M. Mc Elvain
Organic Syntheses CVII,419(1943),John Wiley u.Sons

35) T.B.Grave Journ.Amer.Chem.Soc. 46, 1460 (1924)

36) F.Galinovsky, A.Wagner, R.Weiser
Monatsh.d.Chem. 82, 551 (1951)

37) C.M. Brewster, I.J.Putsman jr.
J.Amer.Chem.Soc. 61, 3083 (1939)

38) M.I.Leffler Organic Reactions Vol.I,S.99(1942)
John Wiley u.Sons, N.Y.

39) R.Camps Archiv f. Pharm. 240, 435 (1902)

40) H.Meyer Monatsh.d.Chem. 26, 1295 (1905)

41) C.Rath Liebig's Annalen Chem. 489, 107 (1931)

42) L.C.Andersen u. N.V.Seeger
J.Amer.Chem.Soc. 71, 340 (1949)

43) F.Schuster Ber.dtsch.chem.Ges. 25, 2398 (1892)

44) W.H.Tallent, E.C.Horning
J.Amer.Chem.Soc. 78, 4467 (1956)

Lebenslauf

Ich, Jürgen Peter Eduard Knoke, wurde am 14. Juli 1931 als Sohn des Diplom-Ingenieurs Hans Knoke und seiner Ehefrau Emmy-Hanna, geb. Drangmeister, in Gummersbach (Rhld.) geboren. Von Ostern 1938 bis zum Sommer 1941 besuchte ich die Grundschule und vom Herbst desselben Jahres bis zum Sommer 1943 die Weddigen-Schule (Oberrealschule) in Berlin-Lichterfelde. Infolge der Kriegsereignisse wurden wir nach Northeim (Han.) evakuiert, wo ich von 1943 - 1948 Schüler der Graf-Otto-Schule war. Nach dem Wohnungswechsel nach Dissen TW bestand ich die Reifeprüfung an der Staatlichen Oberschule für Jungen in Osnabrück am 2.III.1950. Seit dem April 1954 bin ich in Duisburg wohnhaft.

Am 2. November 1950 wurde ich als Student der Chemie der methamatisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen immatrikuliert und bestand mein Vorexamen am 22.VII.1953 mit der Note "Gut". Nach beendeter organisch-chemischer Ausbildung begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Brockmann meine Diplomarbeit auf dem Gebiet der organischen Chemie: "α-Ketosäuren in Proteinhydrolysaten".und bestand das Diplom-Hauptexamen am 17.VII.1957 mit der Note "Gut".

Unter Anleitung von Herrn Dr. Franck schrieb ich seit September 1957 meine Dissertation mit dem Thema: "Über die Synthese von Sedumalkaloiden" und beabsichtige, im Februar 1960 die mündliche Doktorprüfung abzulegen.

Gesamtherstellung: DIE REPROGRAFIE · Karl Mayer KG.
Stuttgart N Friedrichstraße 45